МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Л. П. ГАВРИЛОВА, В. В. ПОТЕНКО,
Е. М. БУТЕНКОВА

МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ И ОБЩАЯ ГЕНЕТИКА

Допущено Министерством образования Республики Беларусь
в качестве учебного пособия для студентов 1 курса, обучающихся
по специальностям «Лечебное дело» и «Медико-диагностическое дело»,
учреждений, обеспечивающих получение высшего образования
по медицинским специальностям

Гомель
ГомГМУ
2012

УДК 57+575(072)
ББК 28.7+52.4
Г 12

Рецензенты:
кандидат медицинских наук, профессор кафедры биологии
Белорусского государственного медицинского университета
Р. Г. Заяц;
кандидат медицинских наук,
профессор кафедры медицинской биологии и общей генетики
Гродненского государственного медицинского университета
В. П. Андреев

Гаврилова, Л. П.
Г 12 Медицинская биология и общая генетика: учеб. пособие для студентов 1 курса, обучающихся по специальностям «Лечебное дело» и «Медико-диагностическое дело» медицинских вузов / Л. П. Гаврилова, В. В. Потенко, Е. М. Бутенкова. — Гомель: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2012. — 212 с.
ISBN 978-985-506-386-6

В учебном пособии представлен учебный материал по медицинской биологии и общей генетике. Состоит из 19 глав: теоретический материал и ситуацыонные задачи. Предназначено для студентов 1 курса лечебного и медико-диагностического факультетов медицинских вузов.

Материал подготовлен в соответствии с программой по курсу медицинской биологии и общей генетики для медицинских вузов (Минск, 2008).

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебным научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 10 ноября 2011 г., протокол № 11.

УДК 57+575(072)
ББК 28.7+52.4

ISBN 978-985-506-386-6

СОДЕРЖАНИЕ

ГЛАВА 1
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ НАСЛЕДСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА

1.1 Биология как естественная наука о жизни. Роль биологии в подготовке врача

Биология — наука о жизни, которая изучает жизнь как особую форму движения материи, законы ее существования и развития. Предметом биологии являются живые организмы, их строение, функции, а также природные сообщества организмов. Термин «биология» впервые был предложен Ж. Б. Ламарком в 1802 г., и происходит от 2-х греческих слов: *bios* — жизнь, *logos* — наука. Вместе с астрономией, физикой, химией, геологией и другими науками, изучающими природу, биология относится к числу естественных наук.

Биология является совокупностью по меньшей мере 50 дисциплин:

а) морфологических (анатомия, гистология), описывающих строение организмов;

б) физиологических (физиология клетки, животных, растений);

в) общебиологических (цитология, генетика, эволюционное учение и т. д.);

г) экологических (биогеография, паразитология);

д) пограничных (биохимия, биофизика, антропология).

Биология как наука накопила огромный фактический материал. Познание сущности жизни — одна из основных задач современной биологии.

Биология во второй половине XX в. стала ведущей наукой. Она становится лидером естествознания, определяет основные направления его развития в сельском хозяйстве, медицине, экологии, генетике.

Важное значение биологии для врача определяется тем, что она представляет собой теоретическую основу медицины. На базе морфологических дисциплин развивается патологическая анатомия, на базе физиологии, биохимии, генетики — патологическая физиология. Такие сугубо прикладные разделы медицины, как терапия, хирургия базируются на данных анатомии, физиологии, биохимии. Эпидемиология опирается на достижения экологии, зоологии, паразитологии, микробиологии, вирусологии. Роль биологии в системе подготовки врача отображена в схеме, которая представлена на рисунке 1.

Роль биологии определяется формированием мировоззрения на основе изучения фундаментальных дисциплин: цитологии, генетики, медицинской биологии, онтогенеза, экологии и эволюционного учения и выходом во врачебную практику.

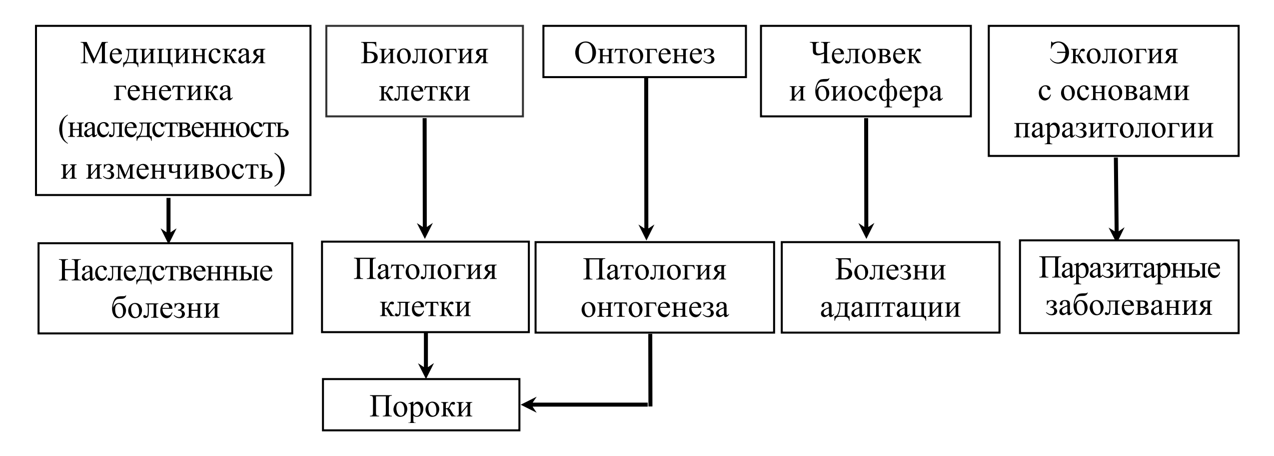


Рисунок 1 — Значение некоторых разделов курса биологии в подготовке врача

1.2 Свойства живых организмов и уровни организации живого

Фундаментальные свойства живых организмов: ***саморегуляция, самообновление, самовоспроизведение.***

Живое характеризуется целым рядом важнейших ***признаков:***

1. Обмен веществ и энергии. Любой живой организм можно представить как открытую систему, поддерживающую непрерывный обмен веществ и энергии с окружающей средой. Основу обменных процессов составляют реакции пластического (анаболизм) и энергетического обмена (катаболизм).

По типу анаболизма живые организмы подразделяют на автотрофные (фотосинтезирующие и хемосинтезирующие), гетеротрофные (сапротрофные и паразиты), миксотрофные.

По типу катаболизма организмы бывают аэробными и анаэробными.

2. Структурная организация. Живое построено из тех же химических элементов, что и неживое, но характеризуется сложностью химических соединений, обусловленной определенной упорядоченностью на молекулярном уровне. Структурная организация — характерное свойство живого на всех уровнях его организации. Типичный пример упорядоченной структуры — хромосома (единство нуклеиновых кислот и белков).

3. Дискретность и целостность. Органический мир целостен, т. к. составляет систему взаимосвязанных частей, и в то же время он дискретен (от лат. *discretus* — «прерывистый»). Органический мир состоит из отдельных единиц — организмов или особей. Каждый организм состоит из клеток, но функционирует как единое целое.

4. Репродукция — воспроизведение себе подобного.

5. Наследственность и изменчивость — важнейшие признаки живого, связанные с передачей потомству от родителей наследственных признаков организма и с возможностью их изменяться под влиянием факторов среды.

6. Рост и развитие — признаки организма, обеспечивающие увеличение размеров и развитие за счет деления клеток и их дифференцировки.

7. Раздражимость и движение. Признаки живого, благодаря которым организмы непрерывно контактируют с окружающей средой, другими организмами. У одноклеточных — в виде таксисов, у растений — в виде тропизмов, у высших животных — в виде рефлексов.

8. Внутренняя регуляция и гомеостаз. Любой организм, являясь открытой системой, сохраняет в тоже время постоянство своей внутренней среды (гомеостаз) благодаря нейрогуморальной регуляции гомеостаза.

Выделяют 4 уровня организации живого:

1. Молекулярно-генетический. Элементарной структурой этого уровня является генетический код, передаваемый от поколения к поколению, а элементарным явлением — воспроизведение кодонов по принципу матрицы.

2. Клеточный. Элементарной структорой этого уровня является клетка, а элементарным явлением — деление клеток, их развитие, биосинтез белка в процессе реализации наследственной информации.

3. Онтогенетический. Элементарная структура этого уровня — организм, а элементарное явление — закономерности онтогенеза.

4. Популяционно-видовой. Здесь элементарными структурами являются популяции любого вида живых организмов, а элементарное явление — направленное на изменение их генетического состава (генофонда). Последнее ведет к возникновению приспособлений и, в итоге, к видообразованию на основе естественного отбора.

5. Биосферно-биогеоценотический. Элементарными структурами этого уровня являются биогеоценозы, а элементарными явлениями — смена биогеоценозов — переходы из одного состояния, временного, неустойчивого равновесия в другое. Принципиальная неделимость биосферы обуславливает необходимость решения многих проблем охраны природы и использования ее ресурсов.

1.3 Организация наследственного материала у неклеточных форм, про- и эукариот

Молекулярно-генетический уровень организации живого связан с хранением и потоком информации в сменяющихся поколениях клеток и организмов. В клетке в этом потоке последовательно участвуют ДНК ядра, цитоплазмы, и-РНК, т-РНК, рибосомы и ферменты активации аминокислот. Они обеспечивают процессы синтеза белка, обмена веществ, закономерности роста, размножения, наследственность и изменчивость.

Наследственный материал вирусов представлен дву- или одноцепочечной молекулой ДНК или РНК. Размеры нуклеиновых кислот РНК-содержащих вирусов меньше, чем у ДНК-содержащих вирусов. У вируса табачной мозаики РНК образует одноцепочечную спираль длиной до 300 нм и диаметром 8 нм. Двухцепочечную РНК имеет вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Большинство бактериофагов — ДНК-содержащие.

В ДНК вирусов закодирована информация обо всех его структурных белках. Многие вирусы содержат гены специфических ферментов, контролирующих репликацию ДНК клетки-хозяина. Мелкие вирусы содержат только 3 гена, которые кодируют А-белок, репликазу, белок оболочки. Гены вирусов могут существовать в виде фрагментов ДНК, разделенных генетически инертными нуклеотидными последовательностями, которые в момент работы генов «вырезаются» и целостность генетической информации восстанавливается.

Транскрипция и репликация генетической информации осуществляется с участием ферментов клетки-хозяина.

«Хромосомы» прокариот представлены голой кольцевой молекулой ДНК. Прокариоты содержат только по одной хромосоме и являются гаплоидами. Молекулярная масса ДНК прокариот соответствует примерно 2 тыс. структурных генов. Гены располагаются линейно и несут информацию о структуре 3–4,5 тыс. различных белков.

Хромосомы эукариот, в отличие от хромосом прокариот, построены из нуклеопротеидов, главными компонентами которых являются ДНК и два типа белков — гистоновых (основных) и негистоновых (кислых) белков. Установлено, что в хромосомах эукариот (за исключением политенных хромосом) имеется лишь одна непрерывная нить ДНК, представляющая единую гигантскую двуспиральную молекулу, состоящую из сотен миллионов пар нуклеотидов. Длина ДНК в хромосоме может достигать нескольких сантиметров. Подтвердилось предположение Н. К. Кольцова, который писал еще в 30-х гг.: *«В основе каждой хромосомы лежит тончайшая нить, которая представляет собой спиральный ряд огромных органических молекул — генов. Возможно, что эта спираль является одной гигантской молекулой»*. В метафазе митоза хромосомы, состоящие из 2-х сильно спирализованных хроматид, хорошо заметны, но гены в них остаются неактивными на протяжении всего деления. После окончания митоза происходит деспирализация хромосом.

ДНК эукариот по структуре похожа на ДНК прокариот. Различия касаются: количества нуклеотидов в генах, длины молекулы ДНК, порядка чередования нуклеотидных последовательностей, формы укладки (у эукариот — линейная, у прокариот — кольцевая).

Для эукариот характерна избыточность ДНК. Количество ДНК, участвующее в кодировании белков, составляет только 2 %. Остальная часть ДНК представлена одинаковыми наборами нуклеотидов, повторяющимися много раз — повторами. Различают многократно и умеренно повторяющиеся последовательности. Они образуют конститутивный гетерохроматин (структурный). Он встроен между уникальными последовательностями. Избыточные гены — это гены представленные в геноме 2-мя и более (до 10^4) копиями.

1.4 Нуклеиновые кислоты. Строение ДНК. Аутосинтетическая функция — репликация ДНК, гетеросинтетическая — синтез белка. Правила Чаргаффа

Известны 2 вида нуклеиновых кислот: ДНК и РНК.

ДНК эукариот находится в ядре в виде хроматина, а также в митохондриях, центриолях и пластидах, а РНК — в ядрышках, матриксе цитоплазмы и рибосомах.

Носителем наследственной информации является ДНК, а РНК служит для передачи и реализации генетической информации у про- и эукариот. С помощью и-РНК происходит процесс перевода последовательности нуклеотидов ДНК в последовательность аминокислот полипептида.

У некоторых организмов носителем наследственной информации может быть РНК, например, у вирусов табачной мозаики, полиомиелита, ВИЧ.

Мономерами нуклеиновых кислот являются нуклеотиды. Установлено, что в хромосомах эукариот гигантская двуспиральная молекула ДНК образована 4 типами нуклеотидов: адениловый, гуаниловый, тимидиловый, цитидиловый. Каждый нуклеотид состоит из азотистого основания — пуринового (Г, А) или пиримидинового (Ц, Т), дезоксирибозы и остатка фосфорной кислоты.

Анализируя ДНК разного происхождения, Э. Чаргафф с коллегами в 40-х гг. XX в. определили закономерности количественного соотношения азотистых оснований, которые впоследствии получили название правил Чаргаффа:

а) количество аденина равно количеству тимина (А = Т);

б) количество гуанина равно количеству цитозина (Г = Ц);

в) количество пуринов равно количеству пиримидинов (Г + А = Ц + Т);

г) количество оснований с 6-аминогруппами равно количеству оснований с 6-кетогруппами (А + Ц = Г + Т).

В то же время соотношение оснований А + Т/Г + Ц является строго видоспецифичным коэффициентом и составляет для человека — 0,66; мыши — 0,81; бактерии — 0,41.

В 1953 г. биологом Дж. Уотсоном и физиком Ф. Криком была предложена пространственная молекулярная модель ДНК. *Основные постулаты модели* заключаются в следующем:

1. Каждая молекула ДНК состоит из 2-х длинных антипараллельных полинуклеотидных цепей, образующих двойную спираль, закрученную вокруг центральной оси (правозакрученная — В-форма, левозакрученная — Z-форма, обнаруженная А. Ричем в конце 70-х гг.).

2. Каждый нуклеозид (пентоза + азотистое основание) расположен в плоскости, перпендикулярной оси спирали.

3. Две полинуклеотидные цепи скреплены водородными связями, образующимися между азотистыми основаниями.

4. Спаривание азотистых оснований строго специфично, пуриновые основания соединяются только с пиримидиновыми: А-Т, Г-Ц.

5. Последовательность оснований одной цепи может значительно варьировать, но азотистые основания другой цепи должны быть строго комплементарны им.

Полинуклеотидные цепи образуются за счет ковалентных связей между соседними нуклеотидами через остаток фосфорной кислоты, который соединяет углерод в 5-м положении дезоксирибозы с 3-м углеродом соседнего нуклеотида. Цепи разнонаправлены. Если начало одной цепи — 3'-ОН (в 3-м положении углерода дезоксирибозы присоединяется гидроксильная группа ОН), то конец цепи — 5'-Ф (к 5-му углероду дезоксирибозы присоединяется остаток фосфорной кислоты). Вторая цепь имеет направленность 5'-Ф ⟶ 3'-ОН, соответственно.

Аутосинтетической функцией ДНК является репликация – авторепродукция. Репликация основана на принципах полуконсервативности, антипараллельности, комплементарности и прерывистости. Наследственная информация ДНК передается в результате репликации по типу матричного синтеза. Он протекает по стадиям: инициация, элонгация и терминация. Процесс приурочен к S-периоду интерфазы. Фермент ДНК-полимераза, используя в качестве матрицы одноцепочечную ДНК, в присутствии нуклеотидов и затравки РНК, строит 2-ю цепь ДНК.

Синтез ДНК осуществляется по принципу комплементарности. Между нуклеотидами цепи ДНК образуется фосфодиэфирные связи за счет соединений 3'-ОН группы самого последнего нуклеотида с 5'-фосфатом следующего нуклеотида, который должен присоединиться к цепи.

Изначально были предложены 3 альтернативные модели репликации ДНК: консервативный, полуконсервативный, дисперсный. Однако, только полуконсервативный был доказан экспериментально.

Консервативный — предполагает сохранность целостности исходной двуцепочечной молекулы и синтез дочерней двуцепочной. Половина дочерних молекул построена полностью из нового материала, а половина — из старого материнского.

Полуконсервативный — синтез ДНК начинается с присоединения к точке начала репликации фермента хеликазы, который расплетает участки ДНК. К каждой из цепей присоединяется ДНК, связывающей белок и препятствующей их соединению. Единицей репликации является репликон – это участок ДНК между точками начала и окончания репликации. Взаимодействие ферментов с точкой начала репликации называется инициацией. Эта точка движется вдоль цепи ДНК и образуется репликативная вилка. У эукариот работают сразу тысячи репликативных вилок.

У прокариот инициация происходит в одной точке кольца ДНК, при этом 2 репликативные вилки двигаются в 2-х направлениях. В месте их встречи двуцепочечные молекулы ДНК разъединяются.

Синтез новой цепи идет непрерывно на одной из матриц ДНК (3'→5') и прерывисто — на другой (5'→3') с образованием фрагментов (фрагменты Оказаки) длиной 1–2 тыс. нуклеотидных остатков у прокариот или 100–200 нуклеотидов у эукариот, которые затем сшиваются ферментом ДНК-лигазой. Имеется точка начала и конца репликации. Репликон движется вдоль молекулы ДНК и расплетаются ее новые участки. Каждая из материнских цепей является матрицей для дочерней, которая синтезируется по принципу комплементарности. При достижении определенной длины молекулы синтез прекращается — терминация (затравка РНК разрушается, а на ее место добавляется ДНК).

Дисперсный — распад ДНК на нуклеотидные фрагменты. Новая двуцепочечная ДНК состоит из спонтанно набранных новых и родительских фрагментов.

ДНК обладает свойством ***репарации*** — способностью к восстановлению нарушенной структуры вследствие мутации. В основе этого процесса лежит строение молекулы (двойная полинуклеотидная спираль). Восстановление участков, поврежденных мутациями, происходит по принципу комплементарности.

Генетическая информация, содержащаяся в ДНК, передается на рибосомы через и-РНК. Участок ДНК, содержащий информацию о структуре полипептидной цепи, называется ге́ном. У эукариот списывание наследственной информации с генов регулируется гистоновыми белками. Начало списывания информации связано с освобождением определенного участка ДНК (гена) от гистонов с помощью негистоновых белков, способных узнавать определенные гены.

1.5 Строение РНК и ее виды. Синтез и-РНК, его этапы

Информационная РНК является посредником между информацией о структуре белка в ДНК ядра и местом синтеза белковых молекул в цитоплазме на рибосомах. и-РНК не формирует двойной спирали, она представлена одной полинуклеотидной цепью (за исключением двуцепочечной РНК у вирусов). Содержание РНК в клетке колеблется в зависимости от вида организма.

Существует три вида РНК: рибосомальная, информационная, транспортная. Все виды синтезируются на молекуле ДНК в ядре путем транскрипции.

Р-РНК — рибосомальная. Входит в состав рибосом, включает 3–5 тыс. нуклеотидов. Составляет 80 % от общей массы РНК клетки. Она участвует в инициации, окончании синтеза и отделения готовых молекул белка от рибосом.

и-РНК — информационная (матричная). Несет генетическую информацию, транскрибируемую с ДНК о структуре полипептидной цепи в виде кодонов. Молекула включает от 300 до 3000 нуклеотидов и составляет 3-5 % от общего количества РНК.

т-РНК — транспортная. Обеспечивает транспорт активированных аминокислот к рибосомам. Активированная аминокислота — это тройной комплекс фермента аминоацил т-РНК синтетазы, аминокислоты и АТФ. Имеет вторичную структуру в виде петель, напоминающую по форме листок клевера. В средней части центральной петли находится антикодон.

Молекула ДНК имеет участки, содержащие информацию о структуре белка, которые называются генами и неинформативные межгенные участки — спейсеры. Спейсеры бывают различной длины и регулируют транскрипцию соседнего гена. ***Транскрибируемые*** спейсеры копируются при транскрипции вместе с геном, и их комплементарные копии появляются на про-и-РНК. ***Нетранскрибируемые*** спейсеры встречаются между генами гистоновых белков ДНК.

Синтез и-РНК идет с одной нити двуцепочечной молекулы ДНК по принципу комплементарности. И-РНК является копией не всей молекулы ДНК, а только части ее — одного гена или группы генов одной функции. Такая группа генов называется ***оперон.*** Оперон — единица генетической регуляции. Он включает структурные гены, несущие информацию о структуре белков, регуляторные гены, управляющие работой структурных. К регуляторным генам относят: промотор, оператор, терминатор. Промотор находится в начале каждого оперона. Это посадочная площадка для РНК-полимеразы (специфическая последовательность нуклеотидов ДНК, которую фермент узнает благодаря химическому сродству). Оператор управляет транскрипцией и имеет сродство с белком-регулятором. Терминатор включает стоп-кодоны, заканчивающие синтез и-РНК.

Транскрипция начинается со стартовой точки молекулы ДНК с участием фермента РНК-полимеразы, для эукариот — адениловый нуклеотид. Синтез и-РНК проходит в *4 стадии*:

1) связывание РНК-полимеразы с промотором;

2) инициация — начало синтеза (первая диэфирная связь между АТФ и ГТФ и вторым нуклеотидом и-РНК);

3) элонгация — рост цепи и-РНК;

4) терминация — завершение синтеза и-РНК.

У эукариот структурные гены разделены на экзоны и интроны. Экзоны – участки, несущие информацию, а интроны — не несущие информацию. Все участки (экзоны и интроны) транскрибируются на молекулу РНК. Процесс созревания и-РНК включает *следующие этапы*:

1. Первичный транскрипт — длинный предшественник и-РНК с полной информацией с молекулы ДНК (про-и-РНК).

2. Процессинг — укорочение первичного транскрипта путем вырезания неинформативных участков про-и-РНК (интронов) и добавление групп нуклеотидов на 5’ и 3’ концах.

3. Сплайсинг — сшивание информативных участков (экзонов) и образование зрелой и-РНК.

1.6 Ген — фрагмент геномной нуклеиновой кислоты. Свойства генов и их функции

В начале 50-х гг. было доказано, что материальной единицей наследственности и изменчивости является ген, который имеет определенную структурно-функциональную организацию. *По современному определению ген — это участок молекулы ДНК, детерминирующий синтез определенного полипептида.*

Ген — это участок молекулы геномной нуклеиновой кислоты, характеризуемый специфичной для него последовательностью нуклеотидов, представляющей единицу функции, отличной от функции других генов.

Все виды РНК синтезируются на ДНК, этот процесс называется ***транскрипция.*** Зрелые и-РНК поступают в цитоплазму на рибосомы, где происходит процесс трансляции: перевод кодовой последовательности нуклеотидов и-РНК в последовательность аминокислот в полипептидной цепи. В трансляции участвует т-РНК, которая транспортирует активированную аминокислоту на рибосому. Кодоны и-РНК взаимодействуют с антикодонами т-РНК по принципу комплементарности, на рибосоме синтезируется первичная структура белка. Полипептидные цепи с рибосом поступают в каналы шероховатого эндоплазматического ретикулума, где они подвергаются ряду изменений, включающих образование дисульфидных мостиков и формирование их третичной структуры.

1.7 Генетический код и его свойства. Кодирование генетической информации

Генетическая информация закодирована в ДНК. Генетический код был выяснен М. Ниренбергом и Х. Г. Корана, за что они были удостоены Нобелевской премии в 1968 г.

Генетический код — порядок расположения нуклеотидов в молекулах нуклеиновых кислот, контролирующий последовательность аминокислот в молекуле полипептида.

Основные свойства кода:

1. Генетический код триплетен. Триплет и-РНК получил название кодона. Кодон соответствует одной аминокислоте.
2. Генетический код является вырожденным. Одной аминокислоте соответствует более чем один кодон (от 2 до 6). Исключения составляют метиониновый и триптофановый (АУГ, ГУГ). В кодонах для одной аминокислоты первые два нуклеотида чаще всего одинаковы, а третий — варьирует.
3. Кодоны не перекрываются. Нуклеотидная последовательность считывается в одном направлении подряд, триплет за триплетом.
4. Код однозначен. Кодон шифрует определенную аминокислоту.
5. АУГ является стартовым кодоном.
6. Внутри гена нет стоп кодонов (УАГ, УАА, УГА).
7. Генетический код универсален, он един для всех организмов.

Раскрытие структуры генетического кода и механизма его передачи способствовали развитию молекулярной биологии, генной терапии, а также генной инженерии.

ГЛАВА 2
ХРОМОСОМНЫЙ И ГЕНОМНЫЙ УРОВНИ ОРГАНИЗАЦИИ НАСЛЕДСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА

2.1 Морфофизиологическая характеристика метафазной хромосомы. Типы и правила хромосом

Хромосомный уровень организации наследственного материала характеризуется особенностями морфологии и функций хромосом. Роль хромосом в передаче наследственной информации была доказана благодаря:

1) открытию хромосомного определения пола;

2) установлению групп сцепления генов;

3) построению генетических и цитологических карт хромосом.

Метафазная хромосома (спирализованный хроматин) состоит из 2-х хроматид. Форма определяется наличием первичной перетяжки — центромеры. Она разделяет хромосому на 2 плеча. Расположение центромеры определяет основные формы хромосом: ***метацентрические (равноплечие), субметацентрические (неравноплечие), акроцентрические (резко неравноплечие) и телоцентрические (одноплечие).***

Степень спирализации хромосом неодинаковая. Участки хромосом со слабой спирализацией называют ***эухроматиновыми.*** Это зона высокой метаболической активности, где ДНК состоит из уникальных последовательностей. Зона с сильной спирализацией — ***гетерохроматиновый*** участок, обеспечивающий транскрипцию. Различают ***конститутивный*** гетерохроматин — генетически инертный, не содержащий генов и непереходящий в эухроматин, а также ***факультативный*,** который может переходить в активный эухроматин. Концевые отделы дистальных участков хромосом называют теломерами. Теломеры обеспечивают стабильность структуры хромосом и ограничивают число клеточных делений.

Хромосомы обладают следующими свойствами (правилами хромосом):

1. Индивидуальность — негомологичные хромосомы различаются между собой.

2. Парность — гомологичные хромосомы образуют пары.

3. Постоянство числа — все соматические клетки организма имеют постоянное число хромосом, характерное для вида.

4. Непрерывность — репродукция хромосом и передача наследственной информации при делении клетки.

2.2 Кариотип и идиограмма. Характеристика кариотипа человека

Хромосомы подразделяются на аутосомы и половые хромосомы или гетерохромосомы.

По предложению Г. А. Левитского (1924) совокупность признаков диплоидного набора хромосом соматических клеток была названа ***кариотипом.*** Он характеризуется числом, формой и размерами хромосом. В кариотипе соматической клетки человека различают 22 пары аутосом и пару половых хромосом. Набор хромосом в соматических клетках называют ***диплоидным***, а в половых клетках — ***гаплоидным***. Для описания хромосом кариотипа по предложению С. Г. Навашина их располагают в виде ***идиограммы*** — систематизированного расположения хромосом попарно в проядке убывания их величины.

В 1960 г. была предложена Денверская международная классификация хромосом, где хромосомы классифицированы по величине и форме. По Денверской классификации хромосомы человека делят на 7 групп, которые обозначают буквами латинского алфавита:

A: 1–3 — крупные метацентрические;

B: 4–5 — крупные субметацентрические;

C: 6–12 и X-хромосома — средние метацентрические и субметацентрические;

D: 13–15 — средние акроцентрические;

E: 16–18 — малые субметацентрические;

F: 19–20 — малые метацентрические;

G: 21–22 и Y-хромосома — малые акроцентрические.

Согласно ***Парижской классификации*** (1971 г.) хромосомы различают по их дифференциальной окраске. Расположение окрашенных участков по длине хромосомы зависит от локализации определенных фракций ДНК. Характер окрашивания специфичен для негомологичных хромосом.

2.3 Молекулярная организация хромосом эукариот

Хромосомы эукариот — это спирализованный хроматин — комплекс ДНК и белков, где 40 % приходится на ДНК, 40 % — на гистоновые (основные) белки и почти 20 % — на негистоновые белки и немного РНК.

Гистоны — хромосомные белки с высоким содержанием аргинина и лизина. Их 5 классов: H1, H2A, H2B, H3, H4. Гистоны стабилизируют структуру хромосомы и играют роль в регуляции активности генов.

Негистоновые (кислые) белки. В хромосомах их количество приблизительно вдвое меньше гистоновых. Существует более 100 видов негистоновых белков. Они разнообразны по молекулярному весу, структуре, видоспецифичны. Эти белки могут быть ответственны за репликацию, репарацию, транскрипцию, возможно, играют роль и в активации генов. К ним относят актин, миозин, тубулин, ферменты синтеза РНК и ДНК-полимеразы и др.

Из 5 классов гистонов, 4 (H2A, H2B, H3, H4) образуют своеобразные шаровидные тельца — ***коры*** диаметром около 10 нм. В одну кору входит 8 молекул гистонов. Отрезок двуспиральной нити ДНК (около 140 нуклеотидных пар) образует вокруг нее почти 2 оборота. Кора, вместе с молекулой

ДНК, образует уникальную повторяющуюся единицу организации наследственного материала эукариот — ***нуклеосому***. Соседние нуклеосомы соединены друг с другом короткими линкерными отрезками ДНК (1-10 нм или 30–100 пар нуклеотидов), что формирует хроматиновую или нуклеосомную нить. К каждому такому отрезку присоединены молекулы гистона Н1. Допускается, что вследствие взаимодействия Н1 с нуклеосомами происходит конденсация хроматиновой нити (d = 10 нм), что формирует хроматиновую спираль (d = 25 нм).

2.4 Уровни упаковки генетического материала

Таким образом, *уровни упаковки ДНК* следующие:

1) нуклеосомная нить;
2) супернуклеосомный — хроматиновая спираль;
3) хромонемный — уложенная петлями и спирализованная хроматиновая спираль.
4) хромосомный — 4-я степень спирализации ДНК. На этом уровне уложенная петлями хроматиновая спираль спирализуется еще раз и формирует хроматиду, которая является структурным элементом хромосомы.

В интерфазном ядре хромосомы деконденсированы и представлены хроматином. Деспирализованный участок называется эухроматином (разрыхленный, волокнистый хроматин). Это необходимое условие для транскрипции. Во время покоя между делениями определенные участки хромосом и целые хромосомы остаются компактными.

2.5 Геномный уровень организации наследственного материала

Геном — совокупность всех генов гаплоидного набора хромосом данного вида организма. Геномный уровень организации наследственного материала имеет особенности у прокариот и эукариот.

В геноме бактерий подавляющее большинство генов ***уникальны***. Исключением являются гены, кодирующие р-РНК и и-РНК. Эти гены повторяются в геноме бактерий несколько раз. Следует отметить определенное несоответствие между числом пар нуклеотидов в геноме бактерий и числом генов в них. Так, ДНК кишечной палочки содержит 4,6 млн. пар нуклеотидов. Структурных генов у них около 1000, на которые приходится 1-1,5 млн. пар нуклеотидов. Остается предположить, что значительную часть в ДНК бактерий составляют участки, функции которых пока не ясны.

Геном эукариот *характеризуется*:

- большим числом генов;
- большим количеством ДНК;
- в хромосомах имеется очень сложная система контроля активности генов во времени и пространстве, связанная с дифференциацией клеток и тканей в онтогенезе организма.

Для эукариот также характерна ***избыточность генов.*** Так, у человека геном содержит число нуклеотидных пар, достаточное для образования более 2 млн структурных генов, в то время как у человека имеется по данным 2000 г. около 31 тыс. генов.

Больше половины генома эукариот составляют ***уникальные гены,*** представленные лишь по одному разу. У человека таких уникальных генов — 64 % от количества всех структурных генов, у теленка — 55 %, у дрозофилы — 70 %.

Морган указал на стабильность структуры генома и постоянство расположения генов в хромосомах.

В 70-х гг. у дрозофилы обнаружена группа генов, представленных многими кочующими генами, которые разбросаны по разным участкам хромосом. Во многих геномах они находятся в изобилии: например, кочующие гены составляют до 50 % человеческой ДНК.

Сформировалось представление, что в состав генома про- и эукариот входят *гены*:

1) имеющие либо стабильную, либо нестабильную локализацию;

2) уникальная последовательность нуклеотидов представлена в геноме единичными или малым числом копий: к ним относятся структурные и регуляторные гены; уникальные последовательности эукариот, в отличии от генов прокариот, имеют мозаичное строение;

3) многократно повторяющиеся последовательности нуклеотидов являются копиями (повторениями) уникальных последовательностей (у прокариот нет). Копии группируются по несколько десятков или сотен и образуют блоки, локализующиеся в определенном месте хромосомы. Повторы реплицируются, но, как правило, не транскрибируются. Они могут играть *роль*:

1) регуляторов генной активности;

2) защитного механизма от точковых мутаций;

3) в хранении наследственной информации;

4) в эволюции организмов.

2.6 Генетическая система клетки: ядерные гены и плазмогены

Хромосомная теория наследственности указывает на ведущую роль ядра в передаче наследственных признаков. По мере развития генетики накапливались данные о возможности прямого участия в явлениях наследственности цитоплазмы. Такая форма наследственности определяется органоидами клетки, способными к самовоспроизведению, благодаря наличию в них ДНК: митохондриями и пластидами.

Наследственность, при которой материальной основой наследования являются элементы цитоплазмы, называется ***цитоплазматической.*** Такая форма наследственности не подчиняется законам Менделя.

Цитоплазматическое наследование, в отличие от хромосомного, осуществляется по материнской линии, т. к. цитоплазмой богата яйцеклетка, а не сперматозоид.

Наследственные факторы цитоплазмы и органелл называются ***плазмотип*** или ***плазмон.*** Единица цитоплазматической наследственности — ***плазмоген.*** У прокариот носителями цитоплазматической наследственности является ***ДНК плазмид.***

Плазмотип эукариот состоит из наследственного аппарата пластид и митохондрий. Цитоплазматические наследственные структуры распределяются неравномерно в дочерние клетки, в отличие от ядерных ДНК.

Среди типов цитоплазматической наследственности *выделяют*:

1. Собственно цитоплазматическое наследование.

1) пластидное;

2) митохондриальное;

3) цитоплазматическая мужская стерильность.

2. Предетерминация цитоплазмы.

3. Наследование через инфекции.

Пластидная наследственность. Наследование пестролистности у растений является примером такого типа. Пестролистность у цветка ночной красавицы наблюдается только у женского растения. Признак пестролистности связан с мутациями ДНК в хлоропластах, что приводит к их обесцвечиванию.

Митохондриальная наследственность. Митохондриальные гены кодируют 2 группы признаков, связанных:

1) с работой дыхательной системы;

2) с устойчивостью к антибиотикам.

В митохондриях дрожжевых клеток обнаружены гены дыхательных ферментов. Эти гены находятся в плазмидах. У бактерий выделяют *3 типа плазмид*:

1) содержащие половой фактор ***F***;

2) фактор ***R***;

3) фактор ***col*** — колициногенный.

Бактерии с фактором ***F*** являются мужскими. При конъюгации фактор ***F*** переходит в женскую особь и она становится мужской.

Фактор ***R*** обеспечивает устойчивость к антибиотикам и также передается при конъюгации.

Фактор ***col*** содержится в плазмидах, ДНК которых кодирует белки-колицины, убивающие бактерии, не содержащие таких плазмид.

Цитоплазматическая мужская стерильность (ЦМС) — разновидность внеядерной наследственности. Характеризуется присутствием в ДНК митохондрий и пластид цитоплазматического гена (плазмогена), угнетающего формирование хромосом при образовании пыльцы. В результате появляется нежизнеспособная (стерильная) пыльца, не образующая спермиев. ЦМС играет большую роль в селекции и семеноводстве для исключения самоопыления и последующего получения гетерозисных гибридов (кукуруза, лук, пшеница, свекла и др.)

Предетерминация цитоплазмы. В цитоплазме яйцеклетки присутствует негенетические факторы (ферменты, белки-репрессоры), влияющие на экспрессию ядерных генов. Возникает ***«материнский эффект»*** — влияние генотипа матери на развитие потомства, передаваемое через цитоплазму яйцеклетки. Так наследуется направление закручивания спирали раковины прудовика, детерминируемое генотипом матери, а не зародыша.

Материальным субстратом цитоплазматической наследственности выступают гены ядерной ДНК, пластид, митохондрий и какие-то пока не установленные факторы.

Система генетического аппарата клетки включает ***генотип ядра*** и ***плазмотип (плазмон) цитоплазмы*** (рисунок 2). Генетический аппарат клетки дискретен. В генотипе ядра он представлен хромосомами и генами, входящими в состав хромосом, в плазмотипе цитоплазмы — плазмогенами, которые являются фрагментами пластидной и митохондриальной ДНК.



Рисунок 2 — Система генетического аппарата клетки

ГЛАВА 3
ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ У ПРО- И ЭУКАРИОТ

3.1 Общее понятие генетического материала и его свойства

Роль ДНК в передаче наследственной информации была доказана с открытием явлений трансформации, трансдукции и конъюгации у микроорганизмов.

Конъюгация — процесс, при котором осуществляется перенос генетической информации.

Трансформация — это способность одного штамма бактерий встраивать участки молекулы ДНК другого штамма и приобретать при этом свойства последнего (опыты Ф. Гриффита с вирулентными и невирулентными штаммами пневмококков).

Трансдукция — это способность бактериофагов переносить фрагменты ДНК от одного штамма бактерий к другому и передавать соответствующие свойства.

Генетический материал — компоненты клетки, структурно-функциональное единство которых обеспечивает хранение, реализацию и передачу наследственной информации при вегетативном и половом размножении. Генетический материал обладает универсальными свойствами живого: дискретностью, непрерывностью, линейностью, относительной стабильностью.

Основными свойствами генетического материала являются:

1) хранение и передача информации геном;

2) способность гена к изменению генетической информации (мутации);

3) способность гена к репарации (процесс восстановления природной структуры ДНК, поврежденной при нормальном биосинтезе ДНК в клетке химическими или физическими агентами);

4) способность гена к реализации — синтезу полипептида, кодируемого геном при участии 2-х матричных процессов: транскрипции и трансляции;

5) устойчивость генетического материала, которая обеспечивается:

— диплоидным набором хромосом;

— двойной спиралью ДНК;

— вырожденностью генетического кода;

— повтором некоторых генов;

— репарацией нарушенной структуры ДНК.

3.2 Строение гена у про- и эукариот

Первоначально предполагалось, что ген является неделимой, целостной единицей. В целом ген подвергается мутациям, рекомбинациям и выполняет основную функцию — кодирование белка. Однако оказалось, что ген дискретен.

Наиболее четко дискретность гена была изучена американским генетиком С. Бензером на примере исследований тонкой структуры генов фага Т4 кишечной палочки. Им было показано, что ген может быть разделен кроссинговером на множество частей. Дискретная организация генов была установлена и у эукариот.

В конце 50-х гг. С. Бензер предполагал, что ген одновременно является целостной и дискретной единицей. При выполнении основной функции — программировании синтеза белка — ген выступает как целостная единица, изменение которой вызывает изменение структуры белковой молекулы. Эту единицу С. Бензер назвал ***цистроном.*** По величине он примерно равен гену.

Дискретность гена заключается в наличии субъединиц. Элементарная единица изменчивости, единица мутации названа ***мутоном,*** а единица рекомбинации — ***реконом***. Минимальные размеры мутона и рекона равны 1 паре нуклеотидов и называются ***сайт***. Таким образом, ***сайт*** — это структурная единица гена. ***Кодон*** — функциональная единица гена (единица генетического кода, 3 нуклеотидных остатка (триплет) в ДНК или РНК, обычно кодирующих включение одной аминокислоты в полипептид).

Размеры генов различны. Средний размер гена у человека составляет около 27 тыс. пар нуклеотидов. Самые короткие гены содержат всего 2 десятка нуклеотидов, например, гены эндорфинов — белков, вызывающих ощущение удовольствия. Гены интерферонов — белков, защищающих человека от вирусных инфекций, имеют размер около 700 пар нуклеотидов. Самый длинный ген, кодирующий один из белков мышц — миодистрофин, содержит 2,5 млн пар нуклеотидов.

Вплоть до конца 70-х гг. полагали, что гены существуют в виде целого отрезка ДНК. Однако в 1977 г. было показано, что у аденовируса некоторые гены существуют не в виде целого отрезка ДНК, а в виде фрагментов, распределенных вдоль генома.

Последовательность нуклеотидов, составляющая мозаичный ген, вначале переписывается в молекулу про-и-РНК, которая является своего рода предшественником и-РНК.

Участки, несущие информацию, названы экзонами, а не содержащие ее — интронами. Например, ген цепи β-глобулина человека включает в себя 3 экзона и 2 интрона: ген постоянного участка тяжелой цепи иммуноглобулинов мыши содержит 4 экзона и 4 интрона.

Затем про-и-РНК подвергается процессингу и сплайсингу. После этого получается и-РНК, готовая для последующей транскрипции. Окончательного объяснения факта существования интронов пока не найдено. Допускается, что в момент образования и-РНК из про-и-РНК может иметь место различное соединение экзонов друг с другом, что приведет к синтезу различных белков. Возможно, интроны служат материалом для образования новых генов в процессе эволюции. Показано, что мутации интронов могут нарушать процесс сплайсинга, останавливать синтез белка и изменять его структуру.

3.3 Центральная догма молекулярной биологии: один ген — один фермент и ее современная трактовка

В 40-е гг. Д. Бидл и Э. Татум выдвинули гипотезу: *«Один ген — один фермент»*. Сегодня, несколько изменив первоначальную формулировку можно сказать: *«Один ген — один белок или один ген — один полипептид»*. Хотя эта концепция сохраняет свое значение и по сей день, она уже недостаточно современная, т. к. известно, что существуют белки, которые кодируются генами, распределенными вдоль всего генома. Молекула ДНК (гена) выполняет различные функции. В ней имеются не только нуклеотидные последовательности, несущие генетическую информацию, но и такие, которые контролируют экспрессию (проявление) генов и репликацию.

3.4 Механизмы генной регуляции у про- и эукариот. Экспрессия генов

Генетические механизмы экспрессии генов были изучены у микроорганизмов французскими генетиками Ф. Жакобом и Ж. Моно.

Главное положение этой теории состоит в том, что в ДНК имеются следующие типы генов:

1) структурные — последовательность их нуклеотидов кодирует структуру синтезируемых клеткой макромолекул (полипептидов, белков, р-РНК, т-РНК);

2) функциональные или акцепторные — последовательность их нуклеотидов не имеет кодирующей функции, но с помощью присоединения к ним разных белковых факторов управляют работой структурных генов. К ним относят: регуляторы, операторы, модификаторы;

3) транспозоны — это мобильные генетические элементы (мобильные ДНК, подвижные гены).

Мобильные генетические элементы — это мобильные последовательности ДНК, найденные в геномах всех организмов. Во многих геномах они находятся в изобилии: например, они составляют до 50 % человеческой ДНК. Большинство транспозонов способны встраиваться в различные участки ДНК. Они часто вызывают мутации, либо включаясь в другой ген и нарушая его нуклеотидную последовательность, или вызывая перестройки ДНК, такие как делеции, дупликации и инверсии.

Мобильные элементы бывают автономными и неавтономными. Среди автономных, одни из них имеют только те последовательности, которые необходимы для их собственного перемещения, тогда как другие — имеют сложную структуру и кодируют ряд функций, не связанных непосредственно с перемещением. Неавтономные транспозоны для транспозиции нуждаются в ферментах, кодируемых автономными транспозонами.

У человека транспозоны были обнаружены в 1991 г., когда Фрэнсис Коллинз и его коллеги обнаружили 31-летнего человека с нейрофиброматозом, вызванным перемещением последовательности *Alu.* Нейрофиброматоз — болезнь, которая вызывает многочисленные опухоли кожи и нервов. В настоящее время установлено, что от 45 до 50 % (по данным разных авторов) человеческого генома состоят из последовательностей, происходящих от мобильных элементов, хотя большинство этих элементов является бездействующими и не способны к перемещению. Из них, около 2 % — это ДНК транспозоны и приблизительно 42 % — ретротраспозоны.

Эволюционное значение мобильных генетических элементов неизвестно, но были предложены 3 гипотезы, объясняющие их происхождение. Гипотеза «клеточной функции» предполагает, что мобильные элементы обеспечивают какую-то важную функцию клетки. Гипотеза «генетической изменчивости» предполагает, что мобильные элементы, вызывая мутации, обеспечивают эволюционную гибкость видов. Гипотеза «эгоистичной ДНК» предполагает, что мобильные элементы не приносят какую-либо пользу клетке, но широко распространены из-за того, что они могут копироваться и распространяться.

Один или несколько структурных генов, расположенных в бактериальной или вирусной «хромосоме» рядом с группой регуляторных генов, представляют вместе единицу генетической регуляции — ***оперон.***

Принципы работы оперона прокариот рассмотрим на примере работы оперона кишечной палочки (*E. coli*), ответственного за усвоение лактозы у этой бактерии (рисунок 3).

Активатор	Промотор	Оператор	1	2	3	Терминатор

Рисунок 3 — Структура лактозного оперона

Основу генетического аппарата кишечной палочки составляет бактериальная хромосома, входящая в состав нуклеоида. Нуклеоид этой бактерии включает различные участки, в т. ч. и лактозную область (*lac* оперон). Последняя область включает 3 гена, кодирующие 3 фермента: β-галактозидазу, пермеазу и трансацетилазу (1, 2, 3), участвующих в метаболизме лактозы. Все гены *lac* оперона транскрибируются в одну и-РНК, которая транслируется с образованием 3-х белков.

Оперон начинается с участка, к которому присоединяется особый белок-активатор — *Сар*-белок, активизирующий катаболические гены. Без этого белка фермент РНК-полимераза не может связаться с опероном и начать транскрипцию. *Сар*-белок предварительно активизируется сам присутствующим в клетке циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ). Вслед за этим участком лежит промотор. Это последовательность нуклеотидных пар, опознаваемая РНК-полимеразой. РНК-полимераза прикрепляется к промотору и затем продвигается вдоль оперона, транскрибируя его. За промотором находится оператор, состоящий из 21-й пары нуклеотидов, который играет важную роль в регуляции работы оперона, т. к. с ним может связываться особый белковый фактор — ***регуляторный белок.*** Заканчивается *lac* оперон терминатором — небольшим участком ДНК, служащим стоп-сигналом, прекращающим продвижение РНК-полимеразы и транскрипцию оперона.

Основная регуляция работы структурных генов *lac* оперона осуществляется регуляторным белком, который кодируется геном-регулятором. Этот белок синтезируется в клетке непрерывно, но в очень небольшом количестве (одновременно в цитоплазме присутствует не более 10 молекул). Регуляторный белок обладает сродством с оператором *lac* оперона, и если в питательной среде нет лактозы, то прикрепляется к оператору и препятствует продвижению РНК-полимеразы от промотора к структурным генам, которые оказываются репрессированными. Синтез кодируемых ферментов не идет. При поступлении в питательную среду лактозы регуляторный белок связывается с лактозой раньше, чем его молекулы достигнут оператора, и сильно изменяет свою структуру, вследствие чего теряет способность присоединяться к оператору. РНК-полимераза свободно продвигается по

оперону, транскрибирует структурные гены и в клетке начинается синтез всех 3-х ферментов, необходимых для усвоения лактозы, т. е. происходит индукция (экспрессия гена). При этом типе регуляции экспрессии генов лактоза выполняет роль эффектора — низкомолекулярного вещества, изменяющего свойства белка при соединении с ним.

Регуляция активности генов у эукариот изучена менее полно, чем у вирусов и прокариот, что обусловлено наличием у них ядра, сложно устроенных хромосом и дифференциацией клеток. Допускается, что в основе регуляции действия генов у эукариот лежат механизмы, в принципе сходные с таковыми у вирусов и прокариот. Однако, есть и существенные *отличия*:

1) почти всегда оперон эукариот содержит только один структурный ген в то время как у вирусов и прокариот в большинстве оперонов их бывает несколько, иногда более десятка;

2) у эукариот структурные гены, ответственные за разные звенья той или иной цепи биохимических реакций, как правило, разбросаны по геному, а не сосредоточены в одном опероне, как это часто имеет место у прокариот;

3) у эукариот существует одновременное групповое подавление активности генов во всем ядре, в целой хромосоме, или в большом ее участке. Такая групповая репрессия генов осуществляется в значительной мере гистонами — белками, входящими в состав эукариотических хромосом. Пример групповой регуляции активности генов — это полное прекращение транскрипции всех генов при сперматогенезе;

4) существует система регуляции с помощью стероидных гормонов. Последние связываются со специальными белками-рецепторами, расположенными в мембранах клеток-мишеней. Синтез белков-рецепторов контролируется геном тестикулярной феминизации **X**-хромосомы. Такой комплекс обеспечивает активацию определенного гена.

5) транскрипция и трансляция у эукариот разобщены (у прокариот — сопряжены): синтез и-РНК происходит в ядре, а белков — в цитоплазме на рибосомах. Без гормонального сигнала, некоторые и-РНК остаются не транслированными.

Примером сложной экспрессии генов может служить генный контроль синтеза гемоглобинов у человека. Известно, что гемоглобин человека является тетрамером, т. е. состоит из 4-х субъединиц. У взрослого человека они представлены парными полипептидными цепями. Каждая цепь контролируется определенным генным локусом (таблица 1).

Таблица 1 — Генный контроль синтеза гемоглобинов у человека

Вид Hb	**Полипептидные цепи**	**Генные локусы**
HbA	2α, 2β	α^A, β^A
HbA_2	2α, 2σ	α^A, σ^{A2}
HbF	2α, 2γ	α^A, γ^F
Hbs	2α, β, $\beta^{6\text{-вал}}$	α^A, $\beta^{A,}$

HbA и HbA_2 относятся к нормальным гемоглобинам человека. В эритроцитах плода около 80 % гемоглобина представлено формой HbF, его молекула состоит из 2-х цепей **α** и 2-х цепей **γ**. У больных серповидноклеточной анемией имеется особый гемоглобин Hbs, который отличается от нормального HbA тем, что у него в одной **β** цепи в 6-м положении глутаминовая кислота заменена валином. Существует мутантная форма гемоглобина — HbC. В нем в 6-м положении глутаминовая кислота заменена лизином. Этот вариант гемоглобина назван «С» по названию города, у жителя которого была впервые обнаружена мутация — Christchurch (Новая Зеландия), хотя встречается преимущественно в Западной Африке.

Четыре типа гемоглобинов контролируются отдельными генами:

— локус $\boldsymbol{\alpha}^{\mathbf{A}}$ определяет формирование **α** цепей в течение всей жизни у всех четырех гемоглобинов;

— локус $\boldsymbol{\beta}^{\mathbf{A}}$ контролирует формирование **β** цепей только в HbA после рождения;

— локус $\boldsymbol{\gamma}^{\mathbf{F}}$ определяет синтез **γ** цепи в гемоглобине HbF в течение внутриутробной жизни;

— локус $\boldsymbol{\sigma}^{\mathbf{A2}}$ определяет синтез **σ** цепей в гемоглобине HbA_2 в течение всей жизни после рождения.

Локусы $\boldsymbol{\alpha}^{\mathbf{A}}$**,** $\boldsymbol{\beta}^{\mathbf{A}}$**,** $\boldsymbol{\sigma}^{\mathbf{A2}}$**,** $\boldsymbol{\gamma}^{\mathbf{F}}$ тесно сцеплены в хромосоме. Все 4 указанных генов — структурные. В их действии имеется сложная экспрессия, благодаря чему возникают 4 типа гемоглобинов.

Экспрессия генов $\boldsymbol{\beta}^{\mathbf{A}}$, $\boldsymbol{\sigma}^{\mathbf{A2}}$ находится под влиянием генов-регуляторов. У взрослого человека происходит замена **HbF** плода на **HbA** или $\mathbf{HbA_2}$.

При этом происходит репрессия гена $\boldsymbol{\gamma}^{\mathbf{F}}$ и включение гена $\boldsymbol{\beta}^{\mathbf{A}}$. Взаимодействие генов $\boldsymbol{\alpha}^{\mathbf{A}}$**,** $\boldsymbol{\beta}^{\mathbf{A}}$**,** $\boldsymbol{\sigma}^{\mathbf{A2}}$ определяет развитие нормального гемоглобина и является примером межгенного взаимодействия.

При формировании гемоглобина серповидноклеточной анемии наблюдается межаллельное взаимодействие аллели $\boldsymbol{\beta}^{\mathbf{A}}$ и ее патологической аллели.

Вышеизложенные данные позволили сформулировать ***современную теорию гена***, которая утверждает:

1. Ген занимает определенный локус в хромосоме.
2. Ген — часть молекулы ДНК; число нуклеотидов в гене неодинаково.
3. Внутри гена может происходить рекомбинация и мутация.
4. Существуют структурные и функциональные гены.
5. Структурные гены контролируют синтез полипептидов, т-РНК и р-РНК.
6. Функциональные гены контролируют деятельность структурных генов.
7. Расположение триплетов в структурных генах коллинеарно последовательности аминокислот в полипептиде.
8. Генотип, будучи дискретным, функционирует как единое целое.

3.5 Генная инженерия

Одним из разделов молекулярной генетики и молекулярной биологии, который приблизился к рубежу практических приложений, является генная инженерия. ***Генная инженерия*** — это сумма методов, позволяющая переносить гены из одного организма в другой, или — это технология направленного конструирования новых биологических объектов (С. И. Алиханян, 1980 г.). К генной инженерии принято относить следующие операции:

1) синтез генов вне организма;

2) выделение из клеток отдельных генов или генетических структур (фрагментов хромосом, целых хромосом, ядер);

3) направленную перестройку выделенных структур;

4) копирование и размножение выделенных генов или синтезированных генов или генетических структур;

5) перенос и включение таких генов или генетических структур в подлежащий изменению геном;

6) экспериментальное соединение геномов в одной клетке.

Для того, чтобы организм обладал новыми наследственными свойствами необходимо ввести в него новый ген, подключить его к регуляторной системе организма, добиться его функционирования в соответствующих клетках. Существует 3 этапа такого процесса: получение генетического материала, введение генетического материала в изменяемый организм и включение новых генов в генетический аппарат клетки.

1. *Получение генетического материала*. Осуществляется путем его выделения из генома клеток донора, либо путем его синтеза химическим путем или с помощью и-РНК и фермента обратной транскриптазы (ревертазы). Нужный ген получают путем вырезания его из ДНК с помощью особых ферментов — рестриктаз. Такой способ был разработан на плазмидной ДНК бактерий.

2. *Введение генетического материала*. Осуществляется путем трансформации, трансдукции, конъюгации и соматической гибридизации.

Гибридизация соматических клеток приводит к слиянию 2-х протопластов клеток и образованию ядра с диплоидным набором хромосом. Затем гибридная клетка делится, и образуются дочерние гибридные клетки с признаками обоих родителей.

3. *Включение новых генов в генетический аппарат клеток*. Новые введенные гены не способны к самостоятельной репликации. Поэтому они вначале вводятся в состав структуры, способной к воспроизведению. Она называется вектором. Это молекула ДНК, которая способна переносить в клетку чужой ген и обеспечивать его размножение там. Векторами могут быть плазмиды бактерий, бактериофаги, вирусы животных, космиды — фрагменты бактериофагов с плазмидами.

С помощью генной инженерии решено ряд проблем биологии: установлено мозаичное строение гена, расшифрована структура генов, кодирующих иммуноглобулины. В 1980 г. получен гормон соматотропин, в 1982 г. — инсулин методом генной инженерии, а также интерферон, витамины и различные гормоны. Генная инженерия является основой биотехнологии, а в медицине обеспечивает производство вакцин, сывороток, а также диагностику генетических аномалий человека на ранних стадиях развития (генная хирургия — замена поврежденного гена новым).

В 2001 г. усилиями генетиков программы «Геном человека» открыто количество генов, составляющих 31 тыс. на геном человека. Это расширяет возможности использования генетики для медицинских целей.

Все работы по клонированию человека, по мнению большинства ученых-генетиков, должны быть запрещены.

Пересадка генов должна проводиться для человека только в терапевтических целях, с помощью соматических клеток. Применение половых клеток для генной терапии возможно только при достаточном доказательстве безопасности такого лечения по сравнению с генной терапией соматическими клетками.

ГЛАВА 4
КЛЕТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВОГО

4.1 Клетка — элементарная генетическая и структурно-функциональная единица живого

Раздел биологии, занимающийся изучением структурной и функциональной организации клетки как единицы живого, получил название цитологии (от греч. *cytos* — «клетка», «полость», *logos* — «наука»). Открытие клетки связано с именами великих ученых-микроскопистов — Р. Гука, М. Мальпиги, Н. Грю, описавших ячеистое строение многих растительных объектов, а также с именем Антони Ван Левенгука, впервые наблюдавшего реальные клетки животных.

В 1939 г. немецкий зоолог Т. Шванн опубликовал труд «Микроскопические исследования о соответствии в структуре и росте животных и растений», в котором были заложены основы клеточной теории. В этой работе Т. Шванн пришел к 2-м выводам:

1) клетка — главная структурная единица всех растительных и животных организмов;

2) процесс образования клеток обусловливает рост, развитие и дифференцировку всех растительных и животных тканей и организмов.

Дальнейшее развитие клеточной теории связано с именем немецкого ученого Рудольфа Вирхова, который в 1858 г. опубликовал свой труд «Целлюлярная патология». В этой работе Р. Вирхов дополнил клеточную теорию 3-м выводом: «*Omnis cellula e cellula*» каждая клетка из клетки. Этот вывод блестяще подтвердился дальнейшим развитием биологии. В настоящее время не известно иных способов появления клеток помимо их деления. В своей работе Р. Вирхов впервые подошел к объяснению патологического процесса, показав его связь в организме с морфологическими структурами, с определенными изменениями в структуре и функции клеток. Он является основоположником патологической анатомии.

Однако, ряд выводов Р. Вирхова оказались ошибочными и закономерно встретили возражения со стороны современников. По Р. Вирхову патологический процесс в организме представляет собой сумму нарушений жизнедеятельности отдельных клеток, это локальный процесс. Р. Вирхов и его последователи не видели также качественных отличий между частью и целым, рассматривая организм вне его исторического развития и условий существования. Эту идею Р. Вирхова обоснованно критиковали И. М. Сеченов, С. П. Боткин, И. П. Павлов, которые показали, что организм – единое целое и интеграция его частей осуществляется прежде всего ЦНС.

Благодаря исследованиям Т. Шванна, М. Шлейдена, Р. Вирхова, Т. Моргана, С. Г. Навашина, Н. К. Кольцова, Д. Н. Насонова и др., клетку рассматривают как наименьшую элементарную единицу живого, которой свойственны такие признаки, как метаболизм, воспроизведение, реактивность и изменчивость.

4.2 Клеточная теория, основные этапы ее развития. Современное состояние клеточной теории

Современная клеточная теория включает следующие положения:

1. Клетка — основная структурно-функциональная и генетическая единица живого.
2. Клетки одно- и многоклеточных организмов сходны по строению, химическому составу и проявлению жизнедеятельности.
3. Размножение клеток осуществляется путем деления исходной (материнской) клетки.
4. Клетки многоклеточных организмов специализируются по функциям и образуют ткани и органы.
5. Единое целое организма и интеграция его частей осуществляется, прежде всего, ЦНС.
6. В основе непрерывности, единства и разнообразия органического мира лежат обмен веществ, размножение, наследственность, изменчивость и раздражимость клеток.

Значение клеточной теории:

— доказательство морфологической основы единства живой природы;
— общебиологическое объяснение живой природы;
— доказательство эволюционных процессов.

4.3 Доклеточные формы живого

Жизненные формы организмов:

1. Доклеточные — царство вирусов.
2. Клеточные: ***прокариоты*** — царства бактерий и цианобактерий; ***эукариоты*** — царства растений, животных и грибов.

Большинство живых организмов состоит из клеток. Однако имеются неклеточные формы жизни — вирусы. С возникновением клетки живые системы приобретают способность к самостоятельному обмену веществ и размножению. Усложнение их организации связано с появлением клеточной, а затем ядерной мембраны и увеличением молекулярной массы ДНК.

4.4 Особенности строения прокариотической клетки

Прокариоты — одноклеточные доядерные организмы. Наследственный аппарат представлен одной молекулой ДНК кольцевой формы. ДНК вместе с белками формирует в бактериальной клетке особый комплекс – нуклеоид. Прокариоты являются гаплоидами. Молекулярная масса ДНК соответствует приблизительно 2000 структурных генов. Клетка ограничена двойной плазматической мембраной (наружной и внутренней). Поверх мембраны образуется клеточная стенка. Она состоит из углевода муреина, образующего жесткую решетку. В цитоплазме отсутствуют органеллы мембранного строения. Их функцию выполняют впячивания внутренней мембраны — мезосомы. В цитоплазме имеются рибосомы. Бактерии могут содержаться мелкие молекулы ДНК (плазмиды). Фотосинтезирующие бактерии имеют фотомембраны. Запасные питательные вещества представлены углеводами.

4.5 Структурные компоненты клеток эукариот: плазматическая мембрана, цитоплазма, ядро. Их строение. Классификация органоидов и включений

Эукариотические клетки имеют обособленное ядро, наружную биологическую мембрану — плазмолемму и цитоплазму с органеллами и включениями.

Плазмолемма отделяет содержимое клетки от внешней среды и регулирует движение ионов и макромолекул в клетку и из нее. Плазмолемма имеет жидкостно-мозаичное строение (модель Сингера). Она состоит из двойного фосфолипидного слоя, белков и полисахаридов. Молекулы фос-

фолипидов представлены неполярными гидрофобными концами и полярными гидрофильными головками, обращенными к внешней среде. Белки расположены мозаично: поверхностные, погруженные и пронизывающие.

На поверхности мембраны находятся олигосахаридные цепи, состоящие из моносахаридных остатков. Их функции:

— распознавание внешних сигналов;

— контакт клеток и образование тканей;

— иммунный ответ.

Клетки растений имеют целлюлозную, а грибов — хитиновую ***оболочки*** поверх плазмолеммы. На наружной поверхности плазмолеммы животных клеток находится полисахаридный слой — ***гликокаликс.***

Химический состав клеточной мембраны следующий:

1) белки — 55 % (из них до 200 ферментов);

2) липиды — 35 %;

3) углеводы — 5–10 % (в соединении с простыми или сложными белками).

Функции липидов мембран: структурная, барьерная.

Функции белков мембран: структурная, ферментативная, рецепторная, транспортная.

Функция гликопротеидов — рецепторная.

Свойства мембран: пластичность, полупроницаемость, динамичность.

Функции мембран:

1) структурная (входят в состав большинства органоидов);

2) барьерная (поддерживает постоянство химического состава) и защитная;

3) регуляторная (регуляция обменных процессов);

4) рецепторная;

5) транспортная.

Через плазмолемму осуществляется транспорт веществ в клетку. Транспорт бывает пассивный и активный.

1. Пассивный транспорт происходит без затрат энергии, по градиенту концентрации. Это может быть: диффузия газов, осмотическое движение воды, облегченная диффузия веществ (аминокислот, сахаров, жирных кислот) посредством белков-переносчиков.

2. Активный транспорт идет против градиента концентрации, с затратой энергии. Для него необходимо наличие специальных ионных каналов, ферментов и АТФ. Так работает ***натрий-калиевый насос.*** Концентрация калия в клетке выше, чем в околоклеточном пространстве, и, тем не менее, ионы калия поступают в клетку, а ионы натрия выводятся наружу. Ионы натрия формируют на поверхности мембраны положительный заряд, внутри клетки заряд отрицательный по отношению к среде. На каждые 2 поступающие иона K^+ из клетки выводится 3 иона Na^+. Заряд на мембране обеспечивает передачу нервного импульса, всасывание питательных веществ ворсинками кишечника, адсорбцию в почечных канальцах.

Mg^{2+}/Ca^{2+} насос обеспечивает мышечные сокращения.

Крупномолекулярные соединения белков, нуклеиновых кислот, полисахаридов проникают внутрь клетки путем ***эндоцитоза***. Различают 2 вида эндоцитоза: ***фагоцитоз*** и ***пиноцитоз.*** Фагоцитоз — захватывание мембраной твердых частиц. При этом внутри клетки при участии лизосом образуется пищеварительная вакуоль. Пиноцитоз — поступление жидкостей в клетку.

Выделение из клетки веществ, заключенных в мембрану, называется ***экзоцитозом.***

Поступившие в клетку вещества могут *использоваться*:

1) для синтеза веществ, необходимых самой клетке (анаболическая система);

2) как источник энергии (катаболическая система).

Цитоплазма — живое содержимое клетки без ядра. В цитоплазме различают гиалоплазму, органеллы и включения.

Гиалоплазма является основным веществом клетки, с которым связаны коллоидные свойства цитоплазмы, ее вязкость, эластичность, сократимость и внутреннее движение. Гиалоплазма состоит из 2-х фаз: жидкой и твердой. Жидкая фаза представлена коллоидным раствором белков, углеводов, нуклеотидов и ионов неорганических веществ. Твердая фаза представлена микротрабекулярной системой, микротрубочками и микрофиламентами (фибриллы), которые образуют цитоскелет клетки.

Органеллы — это специализированные постоянные компоненты цитоплазмы, обладающие определенным строением и выполняющие ту или иную функцию в жизнедеятельности клетки. Органеллы подразделяют на 2 группы: общего и специального назначения.

1. ***Органеллы общего назначения (встречаются во всех видах клеток):***

а) мембранного строения (митохондрии, пластиды, комплекс Гольджи, эндоплазматический ретикулум, лизосомы, вакуоли);

б) немембранного строения (рибосомы, клеточный центр).

2. ***Органеллы специального назначения (характерны для определенного типа клеток):*** миофибриллы, тонофибриллы, нейрофибриллы, реснички, жгутики и микроворсинки.

Цитоплазматические включения — это непостоянные структуры в цитоплазме, представляющие собой продукты жизнедеятельности клеток. По своему биологическому значению включения могут быть условно разделены на основные группы: трофические, секреторные, специального назначения, экскреторные, пигментные.

Ядро (nucleus, karion) — это постоянный структурный компонент всех клеток эукариот. Оболочка интерфазного ядра состоит из 2-х элементарных мембран (наружной и внутренней), пространство между которыми называется перинуклеарным. Мембраны имеют поры, через которые идет обмен веществ между ядром и цитоплазмой. Наружная ядерная мембрана переходит в стенки каналов гранулярной эндоплазматической сети, на которой расположены рибосомы.

Нуклеоплазма — однородная масса, заполняющая пространство между структурами ядра. Она содержит белки, нуклеотиды, АТФ и различные виды РНК, а также хроматин и ядрышки.

Хроматин — комплекс ДНК и гистоновых белков (дезоксирибонуклеопротеид) в отношении 1:1,3. Выявляется в интерфазном ядре. В процессе митоза спирализованный хроматин образует хромосомы.

Ядрышко — состоит из белков (80 %), РНК (до 15 %), ДНК (до 12 %). Образуется в ядрышковом организаторе на хромосоме. Обеспечивает синтез р-РНК и образование субъединиц рибосом.

Функции ядра: хранение и передача генетической информации, регуляция процессов жизнедеятельности клетки.

4.6 Анаболическая система клетки и ее органоиды: эндоплазматический ретукулюм, комплекс Гольджи, рибосомы

Анаболическая (ассимиляция, пластический обмен) и ***катаболическая*** (диссимиляция, энергетический обмен) системы клетки неразрывно связаны, т. к. все процессы жизнедеятельности клетки немыслимы без энергии АТФ, которая, в свою очередь, не может образовываться без ферментных систем, строящихся в результате анаболических реакций. Также неразрывно связаны друг с другом потоки вещества и энергии, т. к. гетеротрофные клетки способны использовать только энергию, заключенную в сложных химических соединениях.

К анаболической системе клетки относятся: рибосомы, эндоплазматический ретикулум, комплекс Гольджи.

4.7 Катаболическая система и ее органоиды: лизосомы, пероксисомы, глиоксисомы, митохондрии

К катаболической системе клетки относятся: лизосомы, пероксисомы, глиоксисомы, митохондрии.

Пероксисомы — клеточные органеллы, в которых осуществляются окисление жирных кислот, синтез желчных кислот, холестерина, а также эфиросодержащих липидов, участвующих в построении миелиновой оболочки нервных волокон. Они есть во всех эукариотических клетках. Их функции сильно различаются в клетках разных типов. Это один из главных центров утилизации кислорода в клетке. Содержат ферменты: оксидазы, уратоксидазы и каталазы. Каталаза окисляет фенолы, муравьиную кислоту, формальдегид и спирты. Этот тип окислительных реакций особенно важен в клетках печени и почек, где пероксисомы обезвреживают ядовитые вещества, попадающие в кровоток.

Глиоксисомы — клеточные органеллы растений, которые содержат ферменты, необходимые для превращения жиров в углеводы. Они принимают метаболиты, поступающие из жировых капель — сферосом, превращают их в янтарную кислоту, которая затем подвергается последовательному превращению в продукты, восстанавливаемые до сахаров.

ГЛАВА 5
ОБМЕННЫЕ ПРОЦЕССЫ В ЖИЗНЕННОМ ЦИКЛЕ КЛЕТКИ

5.1 Клетка — открытая система

Клетка является открытой, саморегулирующейся системой. Для нее характерен поток вещества, энергии и информации, обеспечивающие обменные процессы. Для клетки, как и в целом для организма, различают внешний и внутренний обмен. Внешний обмен — это обмен с внешней средой: поступление питательных веществ, выделение продуктов метаболизма. Внутренний обмен осуществляется путем катаболизма (диссимиляции) и анаболизма (ассимиляции). Ассимиляция осуществляется путем реакций пластического обмена (биосинтез белков, жиров, углеводов, фотосинтез). По типу ассимиляции организмы делят на автотрофные и гетеротрофные. Диссимиляция осуществляется путем реакций энергетического обмена (синтез АТФ за счет энергии расщепления сложных органических веществ). По типу диссимиляции организмы бывают анаэробные и аэробные.

5.2 Организации энергетического обмена в клетке

Энергия — это «способность производить внешнее действие» (М. Планк, т. е. совершать работу). По виду обмена веществом или энергией с окружающей средой различают следующие виды систем: изолированные (невозможен обмен веществ и энергии), адиабатические (невозможен обмен веществ, но возможен обмен энергией кроме тепловой), замкнутые (невозможен обмен веществ, но возможен обмен энергией в любой форме) и открытые (возможен любой обмен веществом и энергией) системы.

Все клетки и живые организмы являются гетерогенными открытыми системами. Первичным источником энергии для жизни на Земле является солнечная энергия. Для всех клеток живых организмов органические вещества (углеводы, жиры и частично белки) с их химической энергией служат источником энергии, необходимой для жизнедеятельности организма. Автотрофные организмы сами синтезируют энергию в таком виде, гетеротрофные — получают ее от автотрофных. Энергия химических связей, освобождающаяся при распаде органических веществ, не используется в клетках сразу для осуществления работы, а превращается в энергию макроэргических связей молекулы АТФ.

В процессе фотосинтеза солнечная энергия в растительных клетках сначала превращается в энергию молекул АТФ, НАДФН+H^+, а затем молекул органических веществ. В клетках гетеротрофных организмов поток энергии начинается с поступления готовых органических веществ, а затем обеспечивается процессами брожения и дыхания. Брожение происходит в

гиалоплазме в анаэробных условиях. При этом промежуточными продуктами диссимиляции органических веществ являются 2 молекулы пировиноградной кислоты ($C_3H_4O_3$) и две молекулы АТФ. Поэтому, выход энергии при брожении невелик. Он составляет 40 %, а 60 % — рассеивается в виде тепла.

Высокоэнергетичным процессом является дыхание, при котором в матриксе и на мембранах крист митохондрий образуется еще 36 молекул АТФ. В сумме энергия одной молекулы глюкозы трансформируется в энергию 38 молекул АТФ. Энергетический выход на кислородном этапе — **36 АТФ** (цикл Кребса — 2 АТФ, электронтранспортная цепь 34 АТФ) (рисунок 4).

Процесс энергетического обмена включает: подготовительный этап, бескислородный и кислородный. На первом этапе наблюдается образование мономеров из сложных органических веществ. Во втором — участвует более 10 ферментативных реакций цитоплазмы. На этом этапе завершается энергетический обмен организмов анаэробов. При этом, из АДФ и фосфатов клетки синтезируется только 2 молекулы АТФ и 2 молекулы пировиноградной кислоты.

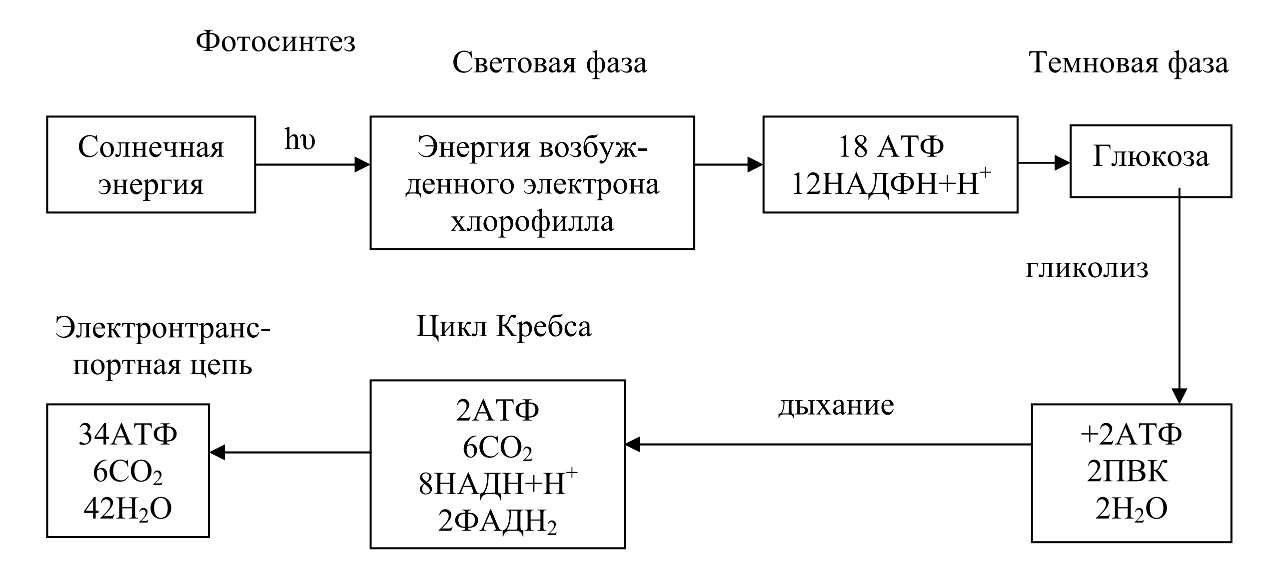


Рисунок 4 — Общая схема потока энергии

У высокоорганизованных животных и человека гликолиз является обязательным дополнительным источником энергии к аэробиозу. При недостатке кислорода в мышцах продолжается анаэробное расщепление пировиноградной кислоты. При этом пировиноградная кислота превращается в молочную.

Полное извлечение энергии из промежуточного продукта распада пировиноградной кислоты происходит на кислородном этапе, включающем цикл Кребса в матриксе митохондрий и дыхательную цепь на мембранах крист (10 реакций последовательного превращения трикарбоновых кислот). В цикле Кребса в результате последовательного превращения образуется 2 молекулы АТФ, $6CO_2$, 8НАДН+Н$^+$ и 2ФАДН$_2$. Последние являются переносчиками водорода к мембранам крист. В дыхательной цепи образуются 34 АТФ и конечный продукт распада — вода. Всего на кислород-

ном этапе энергетический выход составляет 36АТФ. Общий выход энергии — 38 молекул АТФ из одной молекулы глюкозы.

На синтез АТФ клетка использует 67 % энергии поступающих в нее органических веществ.

5.3 Пластический обмен в клетке в процессе фотосинтеза, хемосинтеза и биосинтеза белка

Структуры живых организмов непостоянны. Они разрушаются и образуются заново. Процесс обновления осуществляется за счет потока вещества.

Поток вещества характеризуется пластическим обменом в клетке:

1. ***Фотосинтез*** — это синтез органического вещества из неорганических в хлоропластах с использованием солнечной энергии.

$$6CO_2 + 6H_2O \xrightarrow{h\upsilon} C_6H_{12}O_6 + 6O_2$$

2. ***Хемосинтез.*** При хемосинтезе происходит преобразование энергии окисления неорганических веществ в энергию химических связей органических веществ. Энергия, которая выделяется при окислении соединений: сероводорода (серные бактерии), аммиака (нитрифицирующие бактерии), закиси железа (железобактерии), используется для восстановления двуокиси углерода до органических соединений.

3. ***Биосинтез белка.*** Процесс переноса информации о структуре белка с и-РНК на синтезируемый полипептид называется трансляцией. Трансляция происходит в цитоплазме на рибосоме и включает следующие процессы:

— активация аминокислоты специфическим ферментом — аминоацил т-РНК-синтетазой, в присутствии АТФ с образованием аминоациладенилата (тройной комплекс);

— присоединение активированной аминокислоты к специфической т-РНК с высвобождением аденозинмонофосфата (АМФ);

— связывание этого комплекса с рибосомами;

— включение аминокислот в белок с высвобождением т-РНК.

Рибосома контактирует в каждый момент только с небольшим участком и-РНК, возможно равным одному триплету (кодону). Рибосома движется по и-РНК кодон за кодоном. На и-РНК одновременно может быть несколько рибосом, образующих полисому. В рибосому, движущуюся по и-РНК, т-РНК поставляет активированные аминокислоты. Аминокислота прикреплена к т-РНК, на изгибе средней петли последней имеется триплет, получивший название антикодона. При совпадении антикодона т-РНК с кодоном и-РНК, по принципу комплементарности, аминокислота включается в полипептидную цепь.

5.4 Поток информации в клетке

Каждой клетке, живому организму свойственен обмен информации. На уровне клетки организм получает информацию о том, что происходит в окружающей среде. Непрерывный поток информации поступает в организм и там перерабатывается, другой такой поток информации все время выходит из организма, служащего, в свою очередь, передатчиком. При гормональной связи химические сигналы в виде гормонов попадают в организм, но только определенные клетки — мишени специфических органов способны принять данный сигнал. Так, тиреотропный гормон гипофиза регулирует функцию щитовидной железы. В нервной системе информационным параметром служит число импульсов в единицу времени (частота импульсов). Количество информации в том или ином сигнале измеряют в битах.

У человека максимальный поток информации, направленный, главным образом, по зрительному анализатору внутрь, оценивается в 10^8–10^9 бит/с, что составляет 10^9 бит за 80 лет жизни (для сравнения: книга среднего объема содержит около 10^6 бит). Для управления поведением человека, активностью его физиологических функций необходим выходной (направление из мозга) поток информации объемом 10^7 бит/с. Он обеспечивается подключением программ памяти.

Поток внутренней информации в организме осуществляется с помощью коры головного мозга и желез внутренней секреции. Клетка воспринимает поток внешней информации из межклеточной жидкости при помощи рецепторов клеточной мембраны. Внутренняя информация содержится в ДНК. В потоке внутренней информации принимает участие ядерная и цитоплазматическая ДНК, РНК, ферменты. Поток информации обеспечивает наследственную преемственность поколений.

5.5 Жизненный цикл клетки. Авторепродукция клеток

Период времени от деления материнской клетки до собственного деления дочерней или ее гибели называют ***жизненным циклом*** (или клеточным). Для клеток неделящихся клеточных популяций клеточный цикл составляет период от образования клетки до ее смерти (тела нейронов, клетки миокарда). В жизненном цикле клеток размножающейся клеточной популяции можно различить 2 больших периода:

1) интерфаза — период между делениями, когда клетка растет, функционирует, подготавливается к делению;

2) митоз — деление клетки.

Интерфаза имеет 3 периода:

1. ***Постмитотический или пресинтетический период G1.***

В этот период клетки растут, синтезируют РНК, белки, накапливается энергия, но синтез ДНК отсутствует. Период характеризуется тем, что клетка

содержит диплоидный набор хромосом (2n). Каждая хромосома образована одной хроматидой. Хромосомы деспирализованы. Если количество ДНК, содержащееся в гаплоидном наборе хромосом человека обозначить «С», то в G1 количественная характеристика генетического материала: ***2n 1 хроматида 2С***.

2. ***Синтетический период S.***

В клетках идет активный синтез ДНК, хромосомных структур, РНК и беков-гистонов. Каждая хромосома достраивает вторую хроматиду. Количественная характеристика генетического материала: ***2n 2 хроматиды 4С.***

3. Постсинтетический или премитотический период G2.

В клетке идет синтез белков митотического аппарата, накапливается энергия. Генетическая характеристика: ***2n 2 хроматиды 4С.***

Одной из основных биологических особенностей клетки как элементарной живой системы является ее способность к авторепродукции. Репродукция клеток лежит в основе развития, роста, размножения и регенерации организма.

Митоз — наиболее распространенный способ репродукции клеток (таблица 2). Универсальность этого способа деления клеток связана с тем, что он обеспечивает образование генетически равноценных клеток и сохраняет преемственность хромосом в ряду клеточных поколений.

Таблица 2 — Типы и виды деления клеток

НЕПРЯМОЕ	**ПРЯМОЕ**	
Митоз	**Амитоз**	
1.Собственно митоз	**по форме**	**по виду**
2. Эндомитоз	1. Равномерный	1. Генеративный
3. Политения	2. Неравномерный	2. Реактивный
4. Мейоз	3. Фрагментация	3. Дегенеративный
	4. Без деления цитоплазмы	

Биологическое значение митоза:

1. Равномерное распределение генетического материала.

2. Образование идентичных с материнской 2-х дочерних клеток с диплоидным набором хромосом.

3. Обеспечивает рост и регенерацию.

4. Лежит в основе бесполого размножения.

5. Является способом деления соматических клеток живых организмов.

В процессе митоза идет последовательная смена фаз: профаза, прометафаза, метафаза, анафаза, телофаза.

Профаза — происходит спирализация, укорочение, утолщение хроматиновых нитей. Наблюдается расхождение центриолей к полюсам. Начинают образовываться нити веретена деления. В конце — наблюдается разрушение ядрышка и ядерной оболочки. Количественная характеристика генетического материала: ***2n 2 хроматиды 4С.***

Метафаза — хромосомы в животных клетках располагаются в упорядоченном состоянии в области экватора. Образуется метафазная пластинка. Завершается образование нитей веретена деления. Нити веретена, которые крепятся к кинетохорам, называются хромосомными, а которые идут от полюса к полюсу — полюсными. Количественная характеристика генетического материала: ***2n 2 хроматиды 4С***.

Анафаза — хромосомные нити веретена сокращаются. К противоположным полюсам расходятся хроматиды, которые принято называть дочерними хромосомами. На каждом полюсе количественная характеристика генетического материала: ***2n 1 хроматида 2С.***

Телофаза — дочерние хромосомы, разошедшиеся к полюсам, деспирализуются, теряют ясные очертания, вокруг них формируются ядерные оболочки, восстанавливается ядрышко. Клеточный центр теряет активность. Начинается цитокинез — деление цитоплазмы. Итогом деления является образование 2-х диплоидных клеток.

Деление в растительной и животной клетках происходит сходно. Но в клетках высших растений отсутствует клеточный центр. Цитотомия в животных клетках происходит путем перетяжки (образование борозды), которая, углубляясь, делит клетку на 2 части. В клетках растений формируется в центре срединная пластинка, которая затем растет к периферии.

Митотический цикл клетки — совокупность процессов подготовки клеток к делению и само митотическое деление. Если дочерние клетки или клетка сразу же приступают к подготовке к следующему митозу, то их митотический цикл совпадает с жизненным циклом (ткани эмбриона). В других случаях дочерние клетки подвергаются дифференцировке и выполняют различные функции (пресинтетический период удлиняется). Их жизненный цикл заканчивается смертью клетки (у нервных клеток G1 — в течение всей жизни).

Продолжительность каждого из периодов митотического цикла и фаз митоза различна и длится от нескольких минут до нескольких часов, что зависит от ряда причин: типа тканей, физиологического состояния организма, внешних факторов (t, свет, химические вещества). Оказывают влияние и факторы внутренней среды: нейрогуморальные механизмы, осуществляемые нервной системой и гормонами, а также продукты распада тканей.

Важную роль играют факторы, обеспечивающие возможность вступления клеток в деление. Четко доказано, что все синтетические процессы в клетке, готовящейся к делению, находятся под контролем ее генетического аппарата. Гены, контролирующие этот процесс, находятся в разных хромосомах. Активность генов объясняется гипотезой Ф. Жакоба и Ж. Моно (1961). На важную роль нейрогуморальной регуляции митотической активности указали ученые Л. Н. Бляхер (1954), И. А. Уткин (1959). Они установили, что рефлекторный характер регуляции клеточных делений влияет опосредованно — через сдвиг гормонального равновесия. Установлено,

что усиление секреции адреналина тормозит митотическую активность, тогда как гормоны щитовидной железы вызывают усиление митоза. Удаление надпочечников приводит к выключению эффекта торможения митоза. На митотический цикл также влияют: суточный ритм митотический активности, факторы внешней среды (свет, температура) нейрогуморальные механизмы, продукты распада тканей.

Циклины — семейство белков, являющихся активаторами циклин-зависимых киназ (CDK) (CDK англ. — *cyclin-dependent kinases*) — ключевых ферментов, участвующих в регуляции клеточного цикла эукариот. Циклины получили свое название в связи с тем, что их внутриклеточная концентрация периодически изменяется по мере прохождения клеток через клеточный цикл, достигая максимума на его определенных стадиях.

Каталитическая субъединица CDK частично активируется в результате взаимодействия с молекулой циклина, которая образует регуляторную субъединицу фермента. Образование этого гетеродимера становится возможным после достижения циклином критической концентрации. В ответ на уменьшение концентрации циклина происходит инактивация фермента. Для полной активации CDK должно произойти специфическое фосфорилирование и дефосфорилирование определенных аминокислотных остатков в полипептидных цепях этого комплекса. Одним из ферментов, осуществляющих подобные реакции, является киназа САК (САК — CDK активирующая киназа).

Циклин-зависимые киназы — группа белков, регулируемых циклином и циклиноподобными молекулами. Большинство CDK участвуют в смене фаз клеточного цикла; также они регулируют транскрипцию и процессинг мРНК. Известно несколько CDK, каждая из которых активируется одним или более циклинами и иными подобными молекулами, притом по большей части CDK гомологичны, отличаясь в первую очередь конфигурацией сайта связывания циклинов.

Эндомитоз — один из видов митоза, суть которого заключается в редупликации хромосом без разрушения ядерной оболочки и без деления клетки (образование полиплоидов). Вследствие этого в клетке происходит умножение числа хромосом, иногда в десятки раз по сравнению с исходным. Эндомитоз встречается в интенсивно функционирующих клетках различных тканей: тканях нематод, насекомых, ракообразных, в корешках некоторых растений. Допускают, что эндомитоз возникает в процессе эволюции как один из вариантов митоза.

Политения — многократное воспроизведение в хромосомах количества хромонем без увеличения числа хромосом в клетке. При политении выпадают все фазы митотического цикла, кроме репродукции хромонем. Политения встречается у двукрылых насекомых, инфузорий и у некоторых растений. Используется для построения карт хромосом, а также обнаружения хромосомных перестроек.

Мейоз — деление, обеспечивающее образование гаплоидных клеток из соматических.

Значение мейоза:

1. Обеспечивает образование половых клеток с гаплоидным набором хромосом.
2. Поддерживает постоянное число хромосом в кариотипе.
3. Обуславливает образование большого количества новых комбинаций генов, что является источником комбинативной изменчивости.
4. Обеспечивает возможность полового размножения.

Состоит из 2-х последовательных делений:

1. Мейоз I — редукционное.
2. Мейоз II — эквационное.

<u>Мейоз I</u>

Профаза 1 имеет 5 стадий: лептотена, зиготена, пахитена, диплотена и диакинез. Количественная характеристика генетического материала: ***2n 2 хроматиды 4С.***

Лептотена — хромосомы приобретают форму нитей, различимых в микроскоп.

Зиготена — конъюгация гомологичных хромосом, образование бивалентов.

Пахитена — происходит обмен участками гомологичных хромосом — *кроссинговер*.

Диплотена — отталкивание между гомологичными хромосомами в области центромер. Хромосомы остаются связанными в области перекреста. Эти места называются хиазмами.

Диакинез — спирализация максимальная, биваленты располагаются по периферии ядра. Разрушаются ядрышко и ядерная оболочка. Центриоли расходятся к полюсам и начинает образовываться веретено деления.

Метафаза 1 — биваленты выстраиваются в экваториальной плоскости, центромерами прикрепляются к нитям веретена деления. Количественная характеристика генетического материала: ***2n 2 хроматиды 4С.***

Анафаза 1 — расхождение гомологичных хромосом к полюсам клетки. На каждом полюсе формируется гаплоидный набор хромосом. Каждая хромосома состоит из 2-х хроматид. Количественная характеристика генетического материала: ***n 2 хроматиды 2С.***

Телофаза 1 — характерна для клеток животных при этом образуются 2 клетки с гаплоидным набором. Клетки растений сразу переходят в мейоз II.

Между мейозом I и мейозом II наблюдается интеркинез, в котором репликация ДНК отсутствует.

<u>Мейоз II</u> — точная копия митоза.

Профаза 2 — непродолжительная.

Метафаза 2 — образование экваториальной пластинки.

Анафаза 2 — расхождение сестринских хроматид. Количественная характеристика генетического материала: ***n 1 хроматида 1C.***

Телофаза 2 — формирование ядер, деление цитоплазмы и образование 4-х гаплоидных клеток. Количественная характеристика генетического материала: ***n 1 хроматида 1C.***

Амитоз или прямое деление представляет собой деление ядра без формирования аппарата деления и спирализации хромосом. Хромосомы распределяются произвольно между дочерними клетками.

Прямое деление характеризуется первоначально перешнуровкой ядрышка, затем ядра и цитоплазмы. Ядро может делиться на 2 равномерные части — равномерный амитоз или 2 неравномерные части — неравномерный амитоз, либо ядро делится на несколько частей — фрагментация, шизогония. Иногда после деления ядра цитоплазма не делится, и возникают многоядерные клетки — амитоз без цитотомии. В зависимости от факторов, обуславливающих амитоз, выделяют 3 его вида: генеративный, реактивный, дегенеративный.

Генеративный амитоз отмечается при делении высокоспециализированных полиплоидных клеток. Наблюдается у инфузории при делении макронуклеуса, а также в некоторых клетках млекопитающих (печени, эпидермиса).

Реактивный амитоз выявляется при различных повреждающих воздействиях: ионизирующего облучения, нарушении обменных процессов, голодании, нарушении нуклеинового обмена и денервации ткани. Этот вид амитоза обычно не завершается цитотомией и приводит к образованию многоядерных клеток. Вероятно, его следует рассматривать как компенсаторную реакцию, приводящую к увеличению поверхности обмена между ядром и цитоплазмой.

Дегенеративный амитоз возникает в стареющих клетках с угасающими жизненными свойствами. Этот вид представлен фрагментацией и почкованием ядер. Он не имеет отношения к репродукции клеток. Появление дегенеративных форм амитоза служит одним из признаков некробиотических процессов.

Прямое бинарное деление характерно для прокариот. Включает репликацию кольцевой ДНК и далее — деление цитоплазмы с образованием 2-х клеток.

5.6 Клеточная пролиферация и ее значение для медицины

Клеточная пролиферация — увеличение числа клеток путем митоза, приводящее к росту ткани, в отличие от другого способа увеличения ее массы (например, отек). У нервных клеток пролиферация отсутствует.

Во взрослом организме продолжаются процессы развития, связанные с делением и специализацией клеток. Эти процессы могут быть как нормальными физиологическими, так и направленными на восстановление организма вследствие нарушения его целостности.

Значение пролиферации в медицине определяется способностью клеток разных тканей к делению. С делением клеток связан процесс заживления ран и восстановление тканей после хирургических операций.

Пролиферация клеток лежит в основе регенерации (восстановления) утраченных частей. Проблема регенерации представляет интерес для медицины, для восстановительной хирургии. Различают физиологическую, репаративную и патологическую регенерацию.

Физиологическая — естественное восстановление клеток и тканей в онтогенезе. Например, смена эритроцитов, клеток кожного эпителия.

Репаративная — восстановление после повреждения или гибели клеток и тканей.

Патологическая — разрастание тканей не идентичных здоровым тканям. Например, разрастание рубцовой ткани на месте ожога, хряща – на месте перелома, размножение клеток соединительной ткани на месте мышечной ткани сердца, раковая опухоль.

В последнее время принято разделять клетки тканей животных по способности к делению на 3 группы: лабильные, стабильные и статические.

К ***лабильным*** относятся клетки, которые быстро и легко обновляются в процессе жизнедеятельности организма (клетки крови, эпителия, слизистой ЖКТ, эпидермиса и др.).

К ***стабильным*** относятся клетки таких органов как печень, поджелудочная железа, слюнные железы и др., которые обнаруживают ограниченную способность к делению.

К ***статическим*** относятся клетки миокарда и нервной ткани, которые, как считает большинство исследователей, не делятся.

Изучение физиологии клетки имеет важное значение для понимания онтогенетического уровня организации живого и механизмов саморегуляции клетки, обеспечивающих целостное функционирование всего организма.

ГЛАВА 6
ГЕНЕТИКА КАК НАУКА. ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ ПРИЗНАКОВ

6.1 Предмет, задачи и методы генетики

Наследственность и изменчивость являются фундаментальными свойствами живого, т. к. характерны для живых существ любого уровня организации. Наука, изучающая закономерности наследственности и изменчивости, называется ***генетикой.***

Генетика как наука изучает наследственность и наследственную изменчивость, а именно, она имеет дело *со следующими проблемами*:

1) хранение генетической информации;

2) передача генетической информации;

3) реализация генетической информации (использование ее в конкретных признаках развивающегося организма под влиянием внешней среды);

4) изменение генетической информации (типы и причины изменений, механизмы).

Первый этап развития генетики — 1900–1912 гг. С 1900 г. — переоткрытие законов Г. Менделя учеными Х. Де Фризом, К. Корренсом, Э. Чермаком. Признание законов Г. Менделя.

Второй этап 1912–1925 гг. — создание хромосомной теории Т. Моргана. Третий этап 1925–1940 гг. — открытие искусственного мутагенеза и генетических процессов эволюции.

Четвертый этап 1940–1953 гг. — исследования по генному контролю физиологических и биохимических процессов.

Пятый этап с 1953 г. и по настоящее время — развитие молекулярной биологии.

Отдельные сведения по наследованию признаков были известны очень давно, однако научные основы передачи признаков впервые были изложены Г. Менделем в 1865 г. в работе: «Опыты над растительными гибридами». Это были передовые мысли, но современники не придали значение его открытию. Понятия «ген» в то время еще не было и Г. Мендель говорил о «наследственных задатках», содержащихся в половых клетках, но их природа была неизвестна.

В 1900 г. независимо друг от друга Х. Де Фриз, Э. Чермак и К. Корренс заново открыли законы Г. Менделя. Этот год и считается годом рождения генетики как науки. В 1902 г. Т. Бовери, Э. Вильсон и Д. Сеттон сделали предположение о связи наследственных факторов с хромосомами. В 1906 г. У. Бетсон ввел термин «генетика», а в 1909 г. В. Иогансен — «ген». В 1911 г. Т. Морган и сотрудники сформулировали основные положения хромосомной теории наследственности. Они доказали, что гены расположены в определенных локусах хромосом в линейном порядке, поэтому геном стали считать участок хромосомы, ответственный за проявление определенного признака.

Основные методы генетики: гибридологический, цитологический и математический. Генетика активно использует и методы других смежных наук: химии, биохимии, иммунологии, физики, микробиологии и др.

6.2 Основные понятия генетики

Наследственность — это свойство живых систем передавать из поколения в поколение особенности морфологии, функции и индивидуального развития в определенных условиях среды.

Изменчивость — это способность дочерних организмов отличаться от родительских форм морфологическими и физиологическими признаками и особенностями индивидуального развития.

Наследование — это способ передачи генетической информации через половые клетки при половом размножении или через соматические — при бесполом. Материальной основой наследования являются яйцеклетка и сперматозоид или соматическая клетка.

Наследуемость — это степень соотношения наследственности и изменчивости.

Ген — это единица наследственности и изменчивости. По современным представлениям ген — это участок молекулы ДНК, дающий информацию о синтезе определенного полипептида.

Набор генов организма, которые он получает от своих родителей, называется ***генотипом.***

Содержание генов в гаплоидном наборе хромосом называется ***геномом.***

Совокупность всех внешних и внутренних признаков организма называется ***фенотипом,*** а отдельный признак — ***феном.*** Например, форма носа, ушной раковины, пальцев ног и рук, цвет волос — внешние фенотипические признаки. Особенности строения желудка, содержание лейкоцитов и эритроцитов в крови — внутренние фенотипические признаки.

6.3 Закономерности моно- и полигенного наследования менделирующих признаков. Закон единообразия, закон расщепления признаков, гипотеза «чистоты гамет». Дигибридное и полигибридное скрещивания

Генетические процессы являются определяющими в онтогенезе всех живых организмов. Индивидуальное развитие любого организма определяется его генотипом. Из поколения в поколение через половые клетки передается информация обо всех многообразных морфологических, физиологических и биохимических признаках, которые реализуются у потомков. Наследование — способ передачи наследственной информации в поколениях при половом размножении или бесполом.

Различают 2 основных типа наследования — моногенное и полигенное. При моногенном — признак контролируется одним геном, при полигенном — несколькими генами. Гены могут быть локализованы в аутосомах или половых хромосомах. Характер проявления гена может идти по доминантному или рецессивному пути (рисунок 5).

Гены могут быть локализованы в разных хромосомах или хромосомы представляют группу сцепления генов, поэтому наследование может быть: ***независимое, сцепленное и неполностью сцепленное***.

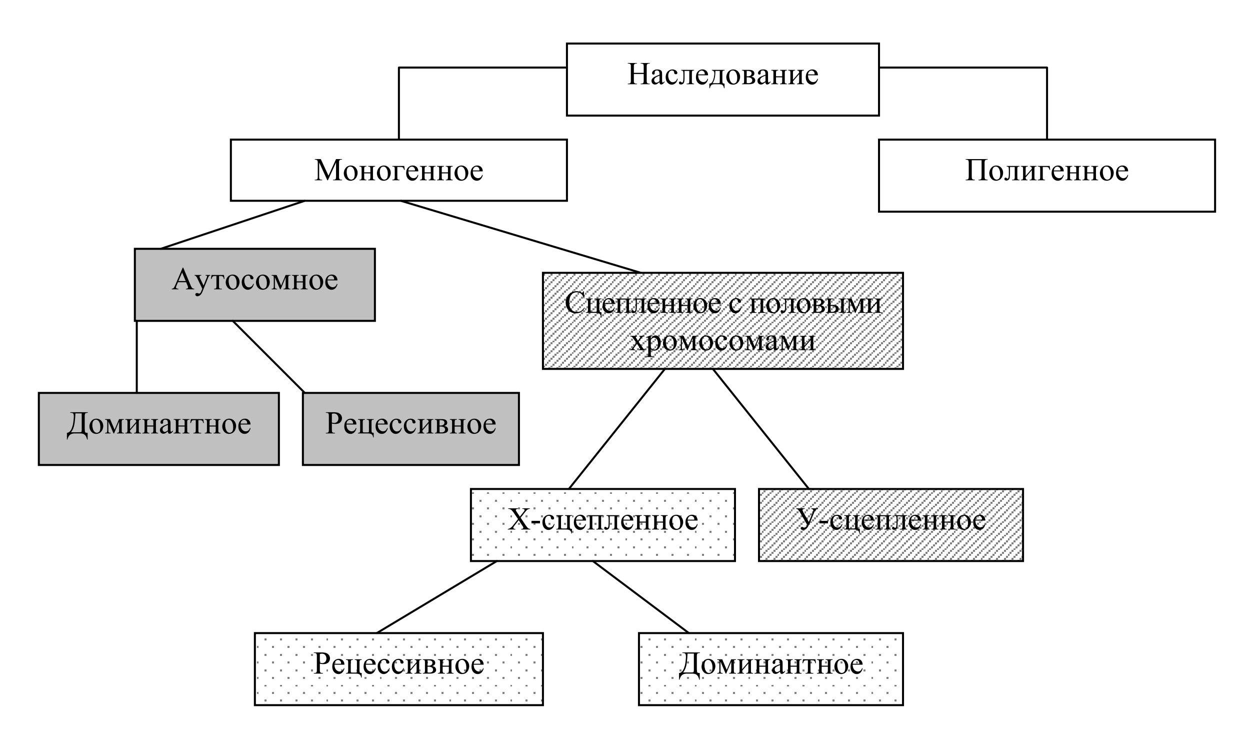


Рисунок 5 — Типы и варианты наследования признаков

Основные процессы, характеризующие закономерности наследования:

1) самовоспроизведение;

2) независимое распределение хромосом при гаметогенезе и их случайное сочетание при оплодотворении;

3) генный контроль в процессе онтогенеза.

Закономерности моногенного наследования были открыты Г. Менделем, который разработал ***гибридологический метод*** (получение гибридов путем скрещивания), изложенный в 1868 г. в работе «Опыты над растительными гибридами».

Г. Мендель положил в основу совершенно новый принцип исследования отдельных пар признаков в потомстве скрещиваемых организмов одного вида, отличающихся по 1, 2, 3 парам контрастных (альтернативных) признаков, который был назван гибридологическим методом. Особенности этого метода заключаются в использовании *определенных принципов*:

1. Скрещиваемые родительские пары должны быть чистыми линиями (гомозиготными).

2. В каждом поколении необходимо вести учет отдельно по каждой паре альтернативных признаков, без учета других различий между скрещиваемыми организмами.

3. Использование количественного учета гибридных организмов, различающихся по отдельным парам альтернативных признаков в ряду последовательных поколений.

4. Применение индивидуального анализа потомства от каждого гибридного организма.

Г. Мендель предложил обозначить наследственные задатки (гены) буквами латинского алфавита. Гены, от которых зависит развитие альтернативного признака, принято называть ***аллеломорфными*** или ***аллельными***. Аллельные гены расположены в одинаковых локусах гомологичных хромосом. Каждый ген может иметь 2 состояния — ***доминантное*** и ***рецессивное***. Явление преобладания у потомка первого поколения признака одного из родителей Г. Мендель назвал ***доминированием***. Признак, подавляемый у гибрида, получил название ***рецессивного***. Доминантный ген принято обозначать большой буквой латинского алфавита (**А**), а рецессивный — малой (**а**). Организмы, имеющие одинаковые аллели одного гена, например, обе доминантные (**АА**) или обе рецессивные (**аа**) называются ***гомозиготами***. Организмы, имеющие разные аллели одного гена — одну доминантную, другую рецессивную (**Аа)** называют гетерозиготными или ***гетерозиготами***.

Если же организм имеет только один аллель гена, то тогда говорят, что такой организм ***гемизиготный***. При написании схемы скрещивания принято на 1-м месте ставить женский организм, на 2-м месте — мужской. Скрещивание обозначают знаком умножения (**х**). Родительские особи записываются в 1-й строчке и обозначаются буквой «**Р**». Гаметы, которые образуют родители, записываются во 2-й строчке и обозначаются буквой «**G**», а образующееся потомство — в 3-й. Его называют гибридами и обозначают буквой «**F**» с цифровым индексом, соответствующим порядковому номеру гибридного поколения.

Скрещивание особей по одному альтернативному признаку называется моногибридным.

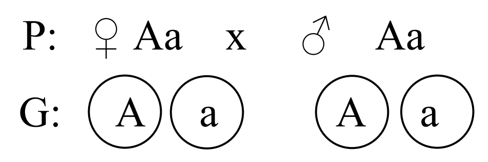
Первый закон Г. Менделя — закон единообразия гибридов 1-го поколения или ***доминирования***: *при скрещивании гомозиготных особей, отличающихся друг от друга по одной паре альтернативных признаков, все гибриды 1-го поколения единообразны как по генотипу, так и по фенотипу.*

Р: ♀ АА х ♂ аа

G: (А) (а)

F_1: Аа

На основании изучения гибридов 2-го поколения Г. Менделем был сформулирован 2-й закон — ***расщепления***: *при скрещивании 2-х гетерозиготных особей (т. е. гибридов), анализируемых по одной альтернативной паре признаков, в потомстве ожидается расщепление по фенотипу в отношении 3:1 (3 части с доминантными признаками и 1 — с рецессивным) и по генотипу 1:2:1 (1 часть доминантных гомозигот, 2 части гетерозигот и 1 часть рецессивных гомозигот).*



F_1: AA, Aa, Aa, aa

Для объяснения результатов 2-го закона У. Бэтсон (1902) выдвинул положение, вошедшее в генетику под названием ***гипотезы «чистоты гамет»:*** *гены в гаметах у гибридов не гибридны, а чисты*.

Причиной не смешивания генов у гетерозигот является нахождение их в разных хромосомах. В результате мейоза при гаметогенезе хромосомы с разными генами попадают в разные гаметы.

Для дигибридного скрещивания Г. Мендель взял гомозиготные организмы, различающиеся одновременно по 2-м парам альтернативных признаков. Гибриды 1-го поколения оказались единообразными по обоим доминантным признакам, а при анализе наследования признаков во 2-м поколении (F_2) оказалось, что наблюдается независимое (свободное) комбинирование пар признаков (таблица 3).

Таблица 3 — Схема скрещивания

<table>
<tr><th>Ген</th><th>Признак</th><th>Генотип</th><td rowspan="5">P: ♀ AaBb x ♂ AaBb
G: AB Ab AB Ab
aB ab aB ab
F₂: расщепление по фенотипическому радикалу.
9A-B-; 3A-bb; 3aaB-; 1aabb</td></tr>
<tr><td>A</td><td>желтый</td><td>AA, Aa</td></tr>
<tr><td>a</td><td>зеленый</td><td>Aa</td></tr>
<tr><td>B</td><td>гладкий</td><td>BB, Bb</td></tr>
<tr><td>b</td><td>морщинистый</td><td>Bb</td></tr>
</table>

Этот вывод получил название 3-го закона Г. Менделя, которое формулируется следующим образом: *при скрещивании гомозиготных особей, отличающихся 2-мя или более парами альтернативных признаков, во 2-м поколении отмечается независимое комбинирование по каждой паре признаков, а также появляются комбинации признаков, не свойственные родительским особям.*

Скрещивание особей по 2-м и более альтернативным признакам называется ди- и полигибридным скрещиванием.

Общая формула для дигибридного скрещивания: $(3:1)^2$

Для полигибридного скрещивания — $(3:1)^n$.

Фенотипический радикал — это та часть генотипа организма, которая определяет его фенотип.

Как и всякие законы природы, являясь универсальными, законы Г. Менделя могут проявляться лишь при определенных условиях, которые сводятся *к следующему*:

1. Гены разных аллельных пар должны находится в негомологичных хромосомах.

2. Полное доминирование признаков независимо от условий развития организма.

3. Равновероятное образование гамет всех типов.

4. Равновероятное сочетание гамет при оплодотворении.

5. Равная жизнеспособность зигот всех генотипов.

Отклонение от ожидаемого расщепления по законам Менделя вызывают ***летальные гены.*** Так, при скрещивании двух гетерозигот **Аа**, вместо ожидаемого расщепления 3:1, можно получить 2:1, если гомозиготы **АА** по какой-либо причине — нежизнеспособны. Так, у человека наследуется доминантный ген брахидактилии (короткие пальцы). У гетерозигот наблюдается патология, а гомозиготы по этому гену погибают на ранних стадиях эмбриогенеза. Гетерозиготы по гену серповидно-клеточной анемии (**Ss**) жизнеспособны, а гомозиготы погибают (**SS**).

Известно более 2000 наследственных болезней и аномалий развития, которые в той или иной степени подчиняются законам Менделя. Они изучаются на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях. К их числу относится ряд тяжелых заболеваний нервной системы (шизофрения, эпилепсия), эндокринной системы (кретинизм), крови (гемофилия), нарушения обмена веществ (фенилкетонурия, алкаптонурия, альбинизм). Изучение причин этих заболеваний, их ранняя диагностика позволяет успешно разрабатывать методы предупреждения их развития. Медицинская генетика имеет надежные методы диагностики и идентификации наследственных заболеваний.

6.4 Анализирующее, реципрокное и возвратное скрещивание

Для выяснения генотипа особи с известным доминантным фенотипом, проводят ***анализирующее скрещивание***. Для этого особь скрещивается с анализатором — формой рецессивной по данному признаку. Анализ проводится по результатам скрещивания. Если все потомство окажется ***однородным,*** то анализируемая особь является ***гомозиготной*** по доминантному аллелю, если произошло ***расщепление 1:1*** — особь ***гетерозиготна.***

Два скрещивания, различающиеся по тому, кто из родителей (самец или самка) несет доминантную (или рецессивную) аллель, называются ***реципрокными***. Результаты реципрокных скрещиваний различаются при сцепленном с полом наследовании признаков.

Скрещивания потомства F_1 с родительскими особями называют ***возвратными*** скрещиваниями.

6.5 Решение ситуационных задач

Задачи на моногибридное скрещивание

Задача 1. У человека ген, вызывающий одну из форм наследственной глухонемоты, рецессивен по отношению к гену нормального слуха. Какое потомство можно ожидать от брака гетерозиготных особей?

Признак	Ген	Генотип	**Решение:**
Норма	А	АА, Аа	Р: ♀ Аа х ♂ Аа
Глухонемота	а	аа	F_1: АА, 2Аа, аа
Р: ♀ Аа х ♂ Аа F_1 — ?			Ответ: 75 % — с нормальным слухом, 25 % — глухонемых

Задача 2. Способность владеть правой рукой у человека доминирует над леворукостью. В браке 2-х правшей родился ребенок левша. Каковы генотипы у родителей?

Признак	Ген	Генотип	**Решение:**
Правша	А	АА, Аа	Р: ♀ Аа х ♂ Аа
Левша	а	аа	F_1: АА, 2Аа, аа
Р: ♀ А_ х ♂ А_ F_1 — аа Р — ?			Ответ: генотип родителей — Аа

Задача на анализирующее скрещивание

Задача 3. У собак жесткая шерсть доминантна, мягкая — рецессивна. Два жесткошерстных родителя дают жесткошерстного щенка. С особью какой масти его нужно скрестить, чтобы выявить, имеет ли он в генотипе аллель мягкошерстности.

Признак	Ген	Генотип	**Решение:**
Жесткая шерсть	А	АА, Аа	Необходимо провести анализирующее скрещивание.
Мягкая	а	аа	Р: ♀ А_ х ♂ аа
Р: ♀ А_ х ♂ А_ F_1 — А_			Если F_1: Аа — значит щенок имеет генотип АА. Если F_1: Аа, аа — значит щенок имеет генотип Аа

Задача на дигибридное скрещивание

Задача 4. У человека близорукость доминирует над нормальным зрением, а карий цвет глаз над голубым. Единственный ребенок близоруких кареглазых родителей имеет голубые глаза и нормальное зрение. Установить генотипы всех членов семьи.

Признак	Ген	Генотип	**Решение:**
Близорукость	А	А_	Р: ♀ АаВв х ♂ АаВв
Норма	а	аа	Расщепление по фенотипическому радикалу
Карие глаза	В	В_	F_1: 9А- В- 3А-вв 3ааВ- 1аавв
Голубые	в	вв	

Задача на полигибридное скрещивание

Задача 5. У человека имеется несколько форм наследственной катаракты, доминантные и рецессивные. Какова вероятность рождения здоровых детей у родителей, страдающих доминантной наследственной формой и гетерозиготных по ней, а также гетерозиготных по 2-м рецессивным формам катаракты.

Анализ исследования одной пары признаков в моногибридном скрещивании дает расщепление 3:1 по фенотипу для каждой пары альтернативных признаков, которое обеспечивается расхождением гомологичных хромосом в мейозе. При полигибридном скрещивании поведение разных пар альтернативных признаков выражается формулой $(3+1)^n$, где *n* — число пар альтернативных признаков.

Признак	Ген	Генотип	Решение:
Катаракта 1 Норма 1 Катаракта 2 Норма 2 Катаракта 3 Норма 3	A a в B d D	AA, Aa aa вв BB, Bв dd DD, Dd	P: ♀ AaBвDd x ♂ AaBвDd F_1: aa B_D_ – ? P: ♀ AaBвDd x ♂ AaBвDd G у каждой особи: ABD (ABd) (AвD) (Aвd) (aBD) (aBd) (aвD) (aвd) F_1: $(3:1)^3$ = (3A_:1aa)(3B_:1вв)(3D_:1dd) →27A_B_D_; 9A_B_dd; 9A_ввD_; **9aaB_D_;** 3A_ввdd; 3aaB_dd; 3aaввD_; 1aaввdd
Ответ: вероятность рождения здоровых детей = 9/64 × 100 = 14 %			

6.6 Значение генетических факторов в формировании фенотипа. Аллельное и неаллельное взаимодействие генов

Все живые организмы характеризуются приспособленностью к различным факторам среды. Среди них есть такие, которые действуют на организм на протяжении многих геологических эпох (сила тяготения, смена дня и ночи, магнитное поле и т. д.), и такие, которые действуют только короткое время и строго локально (недостаток пищи, переохлаждение, перегревание, шум и т. д.).

У человека в ходе исторического развития выработался высокий уровень адаптации к окружающей среде благодаря тому, что гены определяют не только конечный признак, но и пределы вариации признаков в зависимости от определенных факторов внешней среды. Этим достигается не только меньшая зависимость от окружающей среды, но усложняется строение генетического аппарата и контроль развития признаков. Для того, чтобы признак развивался, т. е. генотип реализовался в фенотипе, необходимы соответствующие условия среды, что можно проиллюстрировать *следующей схемой*:

ОНТОГЕНЕЗ
ГЕНОТИП ⟶ ФЕНОТИП
УСЛОВИЯ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

В онтогенезе действуют скорее не отдельные гены, а весь генотип, как целостная интегрированная система со сложными связями. Такая система не является застойной, она динамична. Так, в результате точковых мутаций постоянно появляются новые гены, формируются новые хромосомы за счет хромосомных мутаций, новые геномы — за счет геномных. Новые гены вступают во взаимодействие с имеющимися или могут менять работу последних. Таким образом, генотип — это целостная, исторически сложившаяся к определенному моменту времени система.

Характер проявления действия гена может меняться в различных генотипах и под влиянием различных факторов внешней среды. Было установлено, что на один признак могут влиять многие гены (полимерия) и, наоборот, один ген часто влияет на многие признаки (плейотропия). Кроме того, действие гена может быть изменено соседством других генов или условиями внешней среды. Законы Г. Менделя отражают законы наследования при условиях: гены локализованы в разных парах гомологичных хромосом и за каждый признак отвечает один ген. Однако это не всегда так.

Характер проявления генов разнообразен и во многом зависит от *свойств генов:*

1. Ген ***дискретен*** в своем действии: обуславливает течение той или иной биохимической реакции, степень развития или подавления определенного признака.

2. Каждый ген ***специфичен:*** он отвечает за синтез первичной структуры белковой молекулы.

3. Ген может действовать множественно. Множественный эффект или ***плейотропия*** опосредованно воздействует на развитие многих признаков.

4. Разные гены, находящиеся в разных парах хромосом, могут действовать на развитие одного и того же признака, усиливая или ослабляя — ***полимерия.***

5. Ген ***вступает во взаимодействие*** с другими генами, в силу этого его эффект может меняться.

6. Проявление действия гена зависит от факторов внешней среды.

При анализе правил Г. Менделя мы исходили из того, что доминантный ген полностью подавляет проявление рецессивного гена.

Тщательный анализ реализации генотипа в фенотип показал, что проявление признаков может определяться взаимодействием аллельных генов: ***полным доминированием, рецессивностью, неполным доминированием, кодоминированием, сверхдоминированием.***

Доминирование является свойством гена в гетерозиготном состоянии обуславливать развитие признака. Значит ли это, что рецессивная аллель полностью подавлена и абсолютно не функционирует? Оказывается — нет. Рецессивный ген проявляется в гомозиготном состоянии.

Если Г. Мендель учитывал несколько пар признаков, анализируя закономерности их наследования у гороха, то у человека известны уже тыся-

чи разнообразных биологических признаков и свойств, наследование которых подчиняется правилам Г. Менделя. Это такие менделирующие признаки, как цвет глаз, волос, форма носа, губ, зубов, подбородка, форма пальцев, ушной раковины и т. д. Многие наследственные заболевания также передаются из поколения в поколение по правилам Г. Менделя: ахондроплазия, альбинизм, глухонемота, куриная слепота, сахарный диабет, фиброз поджелудочной железы, глаукома и др. (таблица 4).

Для большинства признаков у животных и человека характерно ***промежуточное наследование*** или ***неполное доминирование***.

При неполном проявлении гена гибрид не воспроизводит полностью ни одного из родительских признаков. Выражение признака оказывается промежуточным с большим или меньшим уклонением к доминантному или рецессивному состоянию.

Примерами неполного доминирования у человека может быть наследование серповидноклеточной анемии, анофтальмии, пельгеровской аномалии сегментирования ядер лейкоцитов, акаталазии (отсутствие каталазы в крови). У аборигенов Африки доминантный ген серповидноклеточной анемии **S** в гомозиготном состоянии **SS** вызывает гибель особей от анемии. Люди с генотипом **ss** не страдают малокровием, но в местных условиях гибнут от малярии. Гетерозиготы **Ss** выживают, т. к. не страдают малокровием и не болеют малярией.

Таблица 3 — Наследование признаков у человека по принципу полного доминирования

Доминантный	**Рецессивный**
Норма	
Карие глаза Темный цвет волос Монголоидные глаза Нос с горбинкой Ямочки на щеках Веснушки Праворукость Rh+	Голубые глаза Светлый цвет волос Европеоидные глаза Нос прямой Отсутствие Отсутствие Леворукость Rh-
Патологические	
Карликовая хондродистрофия Полидактилия Брахидактилия (короткопалость) Нормальное свертывание крови Нормальное цветоощущение Нормальная пигментация кожи Нормальное усвоение фенилаланина Гемералопия (ночная слепота)	Нормальное развитие скелета Норма Норма Гемофилия Дальтонизм Альбинизм (отсутствие пигмента) Фенилкетонурия Норма

Отклонение от ожидаемого расщепления по законам Г. Менделя вызывают ***летальные гены.*** Так, при скрещивании 2-х гетерозигот **Аа**, вме-

сто ожидаемого расщепления 3:1, можно получить 2:1, если гомозиготы **АА** по какой-либо причине нежизнеспособны. Так, у человека наследуется доминантный ген брахидактилии (короткие пальцы). У гетерозигот наблюдается патология, а гомозиготы по этому гену погибают на ранних стадиях эмбриогенеза. Такое наследование, когда доминантный признак имеет неполное проявление, называется ***промежуточным.*** Многие заболевания в гомозиготном состоянии у человека являются летальными, а в гетерозиготном — обеспечивают жизнеспособность организма.

Как уже было сказано, механизмом, обусловливающим расщепление признаков в потомстве гибрида, является мейоз. Мейоз обеспечивает закономерное расхождение хромосом при образовании гамет, т. е. расщепление осуществляется в гаплоидных гаметах, на уровне хромосом и генов, а анализируется результат в диплоидных организмах на уровне признаков.

Между этими 2-мя моментами проходит много времени, в течение которого на гаметы, зиготы и развивающиеся организмы действует множество независимых друг от друга условий среды. Поэтому, если в основе процесса расщепления лежат биологические механизмы, то проявление этих механизмов, т. е. наблюдаемое расщепление, носит случайный или статистический характер.

Задача на промежуточное наследование

Задача 6. Цистинурия наследуется как аутосомно-рецессивный признак. У гетерозигот наблюдается повышенное содержание цистина в моче, а у гомозигот — образование камней в почках. Определите формы проявления цистинурии у детей, где в семье один из супругов страдал заболеванием, а другой имел повышенное содержание цистина в моче.

Признак	**Ген**	**Генотип**	**Решение:**
Цистинурия	а		Р: ♀ аа х ♂ Аа
Норма	А	АА	F_1: 50 % Аа, 50 % аа
Повышенное содержание	А, а	Аа	50 % потомства имеет повышенное содержание цистина.
Камни в почках	а	аа	50 % — содержат камни в почках.

При ***сверхдоминировании*** доминантный ген в гетерозиготном состоянии проявляет себя сильнее, чем в гомозиготном: Аа > АА. У дрозофиллы имеется рецессивный летальный ген (**а**) и гомозиготы (**аа**) погибают. Мухи с генотипом **АА** имеют нормальную жизнеспособность. Гетерозиготы (**Аа**) живут дольше и более плодовиты, чем доминантные гомозиготы. Такое явление можно объяснить взаимодействием продуктов генной активности.

Гены одной аллели в гетерозиготном состоянии могут проявляться одновременно. Это явление получило название ***кодоминирования***. Например: каждый из аллелей кодирует синтез определенного белка, тогда у ге-

терозигот отмечается синтез обоих белков, что можно выявить биохимически. Этот метод нашел применение в медико-генетических консультациях для выявления гетерозиготных носителей генов, обуславливающих молекулярную болезнь обмена веществ (изоферменты холинэстеразы). Примером также может являться наследование IV группы крови с генотипом I^AI^B.

Значительное отклонение от численных отношений фенотипических классов при расщеплении могут возникать вследствие взаимодействия между собой неаллельных генов.

Различают следующие виды взаимодействия неаллельных генов: ***эпистаз, гипостаз, комплементарность и полимерия.***

Взаимодействие неаллельных генов, при котором ген из одной аллельной пары подавляет действие гена из другой аллельной пары, называется ***эпистазом.*** Ген, подавляющий проявление другого гена, называется ***эпистатическим*** или ***геном-супрессором.*** Ген, проявление которого подавляется, называется ***гипостатическим.*** Эпистаз принято делить на 2 типа: доминантный и рецессивный.

Под ***доминантным*** эпистазом понимают взаимодействие неаллельных генов, при котором эпистатическим геном является доминантный ген: **А->В-, С->D-**, **А->вв**. Расщепление при доминантном эпистазе — **13:3** или **12:3:1**. Под ***рецессивным*** эпистазом понимают такой тип взаимодействия, когда рецессивная аллель одного гена в гомозиготном состоянии не дает возможности проявиться доминантной или рецессивной аллели другого гена: **аа** > **В-** или **аа** > **bb**. Расщепление — **9:4:3**.

Задача 7. У человека 2 формы близорукости: умеренная и высокая, которые определяются двумя доминантными неаллельными генами. У людей с обеими формами проявляется высокая форма близорукости. Мать — близорукая (страдал один из родителей), отец — норма. Дети: дочь — с умеренной формой, сын — с высокой. Каковы генотипы родителей и детей?

Признак	Ген	Генотип	Решение:
Умеренная близорукость	А	АА, Аа	Р: ♀ АаВв х ♂ аавв
Норма	а	аа	F1: АаВв, Аавв, ааВв, аавв
Высокая близорукость	В	ВВ, Вв	высокая, высокая, умеренная, норма
Норма	в	вв	50 % 25 % 25 %

Примером проявления рецессивного эпистаза у человека является ***бомбейский феномен.***

f — эпистатический ген. В гомозиготном состоянии ген **ff** подавляет действие доминантных аллелей $\mathbf{I^A}$, $\mathbf{I^B}$.

В результате в генотипах $\mathbf{I^AI^0ff}$, $\mathbf{I^BI^0ff}$ фенотипически проявляется I группа крови.

F — нормальная аллель. **FF**, **Ff**.

В генотипах $\mathbf{I^AI^0F}$**-**, $\mathbf{I^BI^0F}$**-**фенотипически проявляется II и III группы крови, соответственно.

Эпистатическое взаимодействие генов играет основную роль в наследственных болезнях обмена веществ — ферментопатий, когда один ген подавляет образование активных ферментов другого гена.

Комплементарность — такое взаимодействие неаллельных генов, при котором 2 доминантных гена при совместном нахождении в генотипе (**А-В-**) обуславливают развитие нового признака по сравнению с действием каждого гена в отдельности (**А-вв или аа-В**).

Примером комплементарного действия генов является развитие слуха у человека. Для нормального слуха в генотипе человека должны присутствовать доминантные гены из разных аллельных пар **Д** и **Е**.

Ген **Д** — отвечает за развитие улитки, ген **Е** — за развитие слухового нерва.

Генотип нормы: **Д-Е-**; глухота: **ddE-, Д-ee, ddee.**

Комплементарным взаимодействием 2-х неаллельных генов у человека обусловлен синтез белка интерферона, который контролируется доминантными генами, локализованными во 2-й и в 5-й хромосомах.

В синтезе гемоглобина также участвуют 4 комплементарных гена.

Рассмотренные до сих пор типы взаимодействия генов относились к качественным альтернативным признакам. Однако, такие признаки организма, как темп роста, вес, длина тела, артериальное давление, степень пигментации нельзя разложить на фенотипические классы. Их обычно называют ***количественными.*** Каждый из таких признаков формируется обычно под влиянием сразу нескольких эквивалентных генов. Это явление получило название полимерии, а гены называют ***полимерными.*** В этом случае принят принцип равнозначного действия генов на развитие признака.

Полимерное наследование у человека обеспечивает передачу поколению количественных признаков и некоторых качеств.

Степень проявления этих признаков зависит от количества доминантных генов в генотипе и от влияния условий среды. У человека может быть предрасположенность к заболеваниям: гипертонической болезни, ожирению, сахарному диабету, шизофрении и др. Эти признаки при благоприятных условиях среды могут и не проявляться или быть слабо выраженными, что отличает полигенно наследуемые признаки от моногенных.

Изменяя условия среды и проводя профилактические мероприятия, можно значительно снизить частоту и степень выраженности некоторых многофакторных заболеваний. Суммирование «доз» полимерных генов и влияние среды обеспечивают существование непрерывных рядов количественных изменений.

Пигментация кожи у человека определяется 5–6 полимерными генами. У жителей Африки преобладают доминантные аллели, у европеоидной расы — рецессивные.

Генотип темнокожего человека — $A_1A_1A_2A_2A_3A_3A_4A_4A_5A_5$; европейского человека — $a_1a_1a_2a_2a_3a_3a_4a_4a_5a_5$; F_1: $A_1a_1A_2a_2A_3a_3A_4a_4A_5a_5$ — мулат.

В браке мулатов между собой существует вероятность рождения как темнокожего человека, так и европейского типа.

Рассмотренные 3 типа взаимодействия неаллельных генов (эпистаз, комплементарность, полимерия) видоизменяют классическую формулу расщепления по фенотипу, но это не является следствием нарушения генетического механизма расщепления, а результатом взаимодействия генов между собой в онтогенезе.

Действие гена в генотипе зависит от его ***дозы***. В норме каждый признак у одного организма контролируется 2-мя аллельными генами, которые могут быть гомо- (доза 2) или гетероаллельными (доза 1). При трисомии доза гена — 3, при моносомии — 1. Доза гена обеспечивает нормальное развитие женского организма при инактивации одной Х-хромосомы у женского эмбриона после 16 суток внутриутробного развития.

Плейотропное действие генов — множественное действие, когда один ген определяет развитие не одного, а одновременно нескольких признаков. Так, например, ***синдром Марфана*** является менделирующим заболеванием, обусловленным одним геном. Для этого синдрома характерны такие признаки как: высокий рост за счет длинных конечностей, тонкие пальцы (арахнодактилия), подвывих хрусталика, порок сердца, высокий уровень катехоламинов в крови.

Серповидноклеточная анемия является другим примером плейотропного действия гена. Гетерозиготы по гену серповидноклеточности живут и обладают устойчивостью против малярийного плазмодия.

Проявление действия гена имеет определенные характеристики, поскольку один и тот же ген у разных организмов может проявлять свой эффект различным образом. Это обусловлено генотипом организма и условиями внешней среды, при которых протекает его онтогенез.

6.7 Множественные аллели. Наследование групп крови человека по системе АВО и MN системам. Резус фактор

Один и тот же признак, контролируемый 3-мя и более аллелями, проявляется в нескольких формах. Так, ген **А** может мутировать в состоянии A_1, A_2, A_3 и т. д. Ряд состояний одного и того же гена называют серией множественных аллелей, а само явление — ***множественным аллелизмом.***

У человека известна серия аллелей I^0, I^A, I^B, которая определяет полиморфизм по группам крови. Наличие групп крови было установлено в 1911 г. К. Ландштейнером, который обнаружил, что в определенных случаях при переносе эритроцитов одного человека в сыворотку другого наблюдается склеивание этих клеток. При переливании крови это может привести к

смерти. Было установлено наличие в эритроцитах 2-х антигенов А и В, а в сыворотке — 2-х агглютинирующих антител (α и β). Популяция человека оказалась разбитой на 4 группы по свойствам крови (таблица 5).

Таблица 5 — Наследование групп крови у человека по принципу множественного аллелизма (система АВ0)

Группы крови	**Антигены**	**Антитела**	**Генные локусы**	**Генотип**	**Взамодействие генов**
I (0)	—	α,β	I^0	I^0I^0	Рецессивность
II (A)	A	β	I^A	I^AI^A I^AI^0	Доминирование
III (B)	B	α	I^B	I^BI^B I^BI^0	Доминирование
IV (AB)	A,B	—	I^A,I^B	I^AI^B	Кодоминирование

Задача 8. У матери 1 группа крови, у отца – IV. Могут ли дети унаследовать группу крови одного из своих родителей?

Р: ♀ I^0I^0 х ♂ I^AI^B

F_1: I^AI^0, I^BI^0

Ответ: не могут.

ГЛАВА 7
СЦЕПЛЕННОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ ПРИЗНАКОВ

7.1 Хромосомный уровень организации наследственного материала. Хромосомы как группы сцепления генов

Из принципов генетического анализа вытекает, что независимое комбинирование признаков может осуществляться лишь при условии, что гены, определяющие эти признаки, находятся в разных парах хромосом. Следовательно, у каждого организма, число пар признаков, по которым наблюдается независимое наследование, ограничено числом пар хромосом. С другой стороны, очевидно, что число признаков и свойств организма, контролируемых генами, чрезвычайно велико, а число пар хромосом у каждого вида относительно мало и постоянно. Остается допустить, что в каждой хромосоме находится не один ген, а много. Если это так, то следует признать, что 3-е правило Г. Менделя касается только распределения хромосом, а не генов, т. е. его действие ограничено. Анализ проявления 3-го правила показал, что в некоторых случаях новые комбинации генов у гибридов совсем отсутствовали, т. е. наблюдалось полное сцепление между генами исходных форм и в фенотипе наблюдалось расщепление 1:1. В дру-

гих случаях комбинация признаков отмечалась с меньшей частотой, чем ожидается при независимом наследовании.

В 1906 г. У. Бетсон описал нарушение менделевского закона независимого наследования 2-х признаков. Возникли вопросы: почему не все признаки наследуются и как они наследуются, как расположены гены в хромосомах, каковы закономерности наследования генов, находящихся в одной хромосоме? На эти вопросы смогла ответить хромосомная теория наследственности, созданная Т. Морганом, в 1911 г.

Т. Морган, изучив все отклонения, предложил называть совместное наследование генов, ограничивающее их свободное комбинирование, ***сцеплением генов*** или ***сцепленным наследованием.***

7.2 Закономерности полного и неполного сцепления. Группы сцепления у человека

Исследования Т. Моргана и его школы показали, что в гомологичной паре хромосом регулярно происходит обмен генами. Процесс обмена идентичными участками гомологичных хромосом с содержащимися в них генами называют перекрестом хромосом или кроссинговером. Кроссинговер наблюдается в мейозе. Он обеспечивает новые сочетания генов, находящихся в гомологичных хромосомах. Явление кроссинговера, как и сцепление генов, характерно для животных, растений, микроорганизмов. Исключение составляют самцы дрозофилы и самки тутового шелкопряда. Кроссинговер обеспечивает рекомбинацию генов и, тем самым, значительно увеличивает роль комбинативной изменчивости в эволюции. О наличии кроссинговера можно судить на основе учета частоты возникновения организмов с новым сочетанием признаков. Явление кроссинговера было открыто Т. Морганом на дрозофиле.

Запись генотипа дигетерозиготы при независимом наследовании:

$$\frac{\mathbf{A}}{\mathbf{a}}\ \frac{\mathbf{B}}{\mathbf{в}}$$

Запись генотипа дигетерозиготы при сцепленном наследовании:

$$\frac{\mathbf{AB}}{\mathbf{ав}}$$

Гаметы с хромосомами, претерпевшими кроссинговер, называют кроссоверными, а не претерпевшие — некроссоверными.

$$\frac{\mathbf{AB}}{\mathbf{ав}}$$

АВ, ав	**Ав, аВ**
некроссоверные гаметы	кроссоверные гаметы

Соответственно организмы, возникшие от сочетания кроссоверных гамет, называют кроссоверами или ***рекомбинантами,*** а возникшие от сочетания некроссоверных гамет — некроссоверами или ***нерекомбинантами***.

Явление кроссинговера, как и сцепление генов, можно рассмотреть и в классическом опыте Т. Моргана при скрещивании дрозофил (таблица 6).

Таблица 6 — Кроссинговер и сцепление генов (опыт Т. Моргана)

<table>
<tr><th>Ген</th><th>Признак</th><td rowspan="5">P♀ $\frac{BV}{BV}$ x ♂ $\frac{bv}{bv}$
F$_1$ $\frac{BV}{bv}$</td></tr>
<tr><td>B</td><td>Серый цвет тела</td></tr>
<tr><td>b</td><td>Черный цвет тела</td></tr>
<tr><td>V</td><td>Нормальные крылья</td></tr>
<tr><td>v</td><td>Рудиментарные крылья</td></tr>
<tr><td colspan="2">Анализирующее скрещивание:
1. Полное сцепление генов.
2. Неполное сцепление генов</td><td>1. Полное сцепление:
P♀ $\frac{bv}{bv}$ x ♂ $\frac{BV}{bv}$
G: (bv) (BV) (bv)
F$_2$ $\frac{bv}{BV}$ $\frac{bv}{bv}$
расщепление — 1:1</td></tr>
<tr><td colspan="3">2. Неполное сцепление (кроссинговер):
P:♀ $\frac{BV}{bv}$ x ♂ $\frac{bv}{bv}$
G: (BV) (bv) (Bv) (bV) (bv)
некроссоверные кроссоверные
F$_2$ {$\frac{BV}{bv}$ $\frac{bv}{bv}$} {$\frac{Bv}{bv}$ $\frac{bV}{bv}$}
некроссоверов — 83 % кроссоверов — 17 %</td></tr>
</table>

Для измерения расстояния между генами путем анализирующего скрещивания можно применять формулу 1:

$$X = \frac{a + b}{n} \times 100\%, \qquad (1)$$

где:

X — расстояние между генами в % кроссинговера или в морганидах;
a —– количество особей 1-й кроссоверной группы;
в — количество особей 2-й кроссоверной группы;
n — общее количество гибридов в опыте;
100% — коэффициент для перевода в проценты.

На основании исследования сцепленного наследования Т. Морган

сформулировал тезис, вошедший в генетику под названием ***правило Моргана***: *гены, локализованные в одной хромосоме, наследуются сцеплено, причем сила сцепления зависит от расстояния между ними.*

Сцепленные гены расположены в линейном порядке и частота кроссинговера между ними прямо пропорциональна расстоянию между ними. Однако, этот тезис характерен только для близколежащих друг к другу генов. В случае же относительно удаленных генов наблюдается некоторое отклонение от такой зависимости.

Т. Морган предложил выражать расстояние между генами в процентах кроссинговера между ними. Расстояние между генами также выражают в морганидах или сантиморганидах. Морганида — генетическое расстояние между генами, где происходит кроссинговер с частотой 1 %.

По частоте кроссинговера между 2-мя генами можно судить об относительном расстоянии между ними. Так, если между генами **А** и **В** кроссинговер составляет 3 %, а между генами **В** и **С** — 8 % кроссинговера, то между **А** и **С** кроссинговер должен происходить с частотой либо 3 + 8 = 11 %, либо 8 – 3 = 5 %, в зависимости от того, в каком порядке эти гены расположены в хромосоме.

```
     3 %            8 %               3 %           5 %
A ——— B ————————— C       B ——— A ————————— C
              11 %                                8 %
```

Задача 1. Катаракта и полидактилия наследуются как доминантные аутосомные признаки. Женщина унаследовала катаракту от отца, полидактилию от матери. Гены сцеплены, расстояние между ними 3М. Каковы генотипы и фенотипы детей от брака этой женщины и мужчины нормального по этим признакам? Какова вероятность рождения здоровых детей?

<table>
<tr><td>Катаракта
Норма
Полидактилия
Норма</td><td>А А_
а аа
В В_
в вв</td><td rowspan="2">P: ♀ <u>аВ</u> x ♂ <u>ав</u>
Ав ав
F1 — ?
X = AB = 3 Морг.

Ответ: вероятность рождения здорового ребенка — 1,5 %, имеющих по 1 признаку — 48,5 %, имеющих оба признака — 1,5 %</td></tr>
<tr><td colspan="2">P: ♀ <u>аВ</u> x ♂ <u>ав</u>
Ав ав
G: (аВ) (Ав) (ав)
(ав) (АВ)
F1 <u>аВ</u> <u>Ав</u> <u>ав</u> <u>АВ</u>
ав ав ав ав
48,5 % 48,5 % 1,5 % 1,5 %</td></tr>
</table>

Генетическая карта хромосомы — это схема, отображающая порядок расположения генов на относительном расстоянии их друг от друга. О расстоянии между сцепленными генами судят по частоте кроссинговера между ними. Генетические карты всех хромосом составлены для наиболее изученных в генетическом отношении организмов: дрозофилы, кур, мышей, кукурузы, томатов, нейроспоры. Для человека также составлены ге-

нетические карты всех 23 хромосом.

После установления линейной дискретности хромосом возникла необходимость составления цитологических карт с целью сопоставления с генетическими, составленными на основе учета рекомбинаций.

Цитологическая карта — это карта хромосомы, на которой определяется расположение и относительное расстояние между генами в самой хромосоме. Построение их ведется на основе анализа хромосомных перестроек, дифференциальной окраски политенных хромосом, радиоактивных меток и др.

К настоящему времени, у ряда растений и животных построены и сопоставлены генетические и цитологические карты. Реальность этого сопоставления подтверждает правильность принципа о линейном расположении генов в хромосоме.

У человека можно назвать некоторые случаи сцепленного наследования:

1. Гены, контролирующие наследование групп крови по системе AB0 и синдрома дефекта ногтей и коленной чашечки, наследуются сцепленно.
2. Сцеплены гены резус-фактора и овальной формы эритроцитов.
3. В 3-й аутосоме расположены гены группы крови Лютеран и секреции антигенов А и В со слюной.
4. Гены полидактилии и катаракты наследуются сцепленно.
5. В Х-хромосоме расположены гены гемофилии и дальтонизма, а также гены цветовой слепоты и мышечной дистрофии Дюшена.
6. В 6-й аутосоме находятся сублокусы A, B, C, D/DR системы HLA, контролирующие синтез антигенов гистосовместимости.

7.3 Наследование признаков Х-сцепленных и голандрических

Признаки, контролируемые генами, расположенными в половых хромосомах, называются ***сцепленными с полом.*** У человека описано более 60 заболеваний, сцепленных с полом, большинство из которых наследуются рецессивно. Гены в половых хромосомах можно разделить на 3 группы:

1. ***Гены частично сцепленные с полом.*** Они расположены в парных сегментах ***X*** и ***Y хромосом***. К заболеваниям, частично сцепленным с полом, относят: геморрагический диатез, судорожные расстройства, пигментный ретинит, пигментную ксеродерму, общую цветовую слепоту.
2. ***Гены полностью сцепленные с полом.*** Они расположены в участке ***X-хромосомы***, для которого нет гомологичного участка в ***Y-хромосоме*** (гетерологическом). Эти гены контролируют заболевания: атрофия зрительного нерва, мышечная дистрофия Дюшена, дальтонизм, гемофилия, способность ощущать запах синильной кислоты.
3. Гены, расположенные в участке ***Y-хромосомы***, для которого нет гомологичного локуса в ***X-хромосоме,*** называются ***голандрическими***. Они контролируют признаки: синдактилия, гипертрихоз ушной раковины.

Ген дальтонизма проявляется у 7 % мужчин и у 0,5 % женщин, но но-

сительницами этого гена являются 13 % женщин.

Сцепленное с полом наследование было описано Т. Морганом на примере наследования признака окраски глаз у дрозофилы.

Отмечено несколько закономерностей наследования сцепленных с полом признаков:

1) передаются крест на крест (от отца — дочери, от матери — сыну);

2) результаты прямого и обратного скрещиваний не совпадают;

3) у гетерогаметного пола признак проявляется в любом состоянии (доминантном или рецессивном).

7.4 Основные положения хромосомной теории наследственности

Основные положения хромосомной теории наследственности можно сформулировать следующим образом:

1. Гены находятся в хромосомах. Каждый ген в хромосоме занимает определенный локус. Гены в хромосомах расположены линейно.
2. Каждая хромосома представляет группу сцепленных генов. Число групп сцепления у каждого вида равно числу пар хромосом.
3. Между гомологичными хромосомами происходит обмен аллельными генами — кроссинговер.
4. Расстояние между генами в хромосоме пропорционально проценту кроссинговера между ними. Зная расстояние между генами можно вычислить процентное соотношение генотипов у потомства.

ГЛАВА 8
БИОЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА ПОЛА

8.1 Пол как биологический признак. Первичные и вторичные половые признаки

Пол — это совокупность морфологических, физиологических, биохимических, поведенческих и других признаков организма, обуславливающих репродукцию.

Признаки, по которым отличаются особи разных полов, делят на первичные и вторичные. *Первичные* представлены органами, обеспечивающими образование гамет и оплодотворение (гонады, половые пути, наружные и внутренние половые органы, которые закладываются в эмбриогенезе). *Вторичные* — не принимают непосредственного участия в репродукции, развиваются под воздействием половых гормонов и формируются в период полового созревания. Это морфологические признаки организма. Например, особенности развития костно-мышечной системы, подкожной

жировой клетчатки, волосяного покрова, тембра голоса, поведения животных.

Признаки особи, связанные с полом, можно разделить на *3 категории:*

1) ограниченные полом;

2) контролируемые полом;

3) сцепленные с полом.

Развитие первых обусловлено генами, расположенными в аутосомах обоих полов, но проявляющихся только у одного пола. Такое явление наблюдается в связи с воздействием соответствующих половых гормонов.

Примером вторых является разная степень проявления генов у лиц разного пола. Так, у человека ген лысости — только у мужчин, а подагра — у 40 % мужчин и редко — у женщин.

8.2 Хромосомная и балансовая теории определения пола

Типы определения пола:

1. ***Прогамный*** — до оплодотворения, по строению мужских и женских гамет.

2. ***Сингамный*** — генетическое определение пола при оплодотворении, которое зависит от характера сочетания половых хромосом, либо от соотношения половых хромосом и аутосом.

3. ***Эпигамный*** — формируется под влиянием внешней среды.

К сингамному типу относится хромосомное определение пола. Ответственные за пол хромосомы назвали половыми. Нормальная мужская гамета несет либо **X-** либо **Y**-хромосому, а все яйцеклетки — **X**-хромосому. В случае нормального расхождения хромосом при мейозе образуются нормальные яйцеклетки и сперматозоиды с обычным набором хромосом **X** или **Y**. Пол зиготы определяется по соотношению хромосом в гаметах. При этом различают гомогаметный и гетерогаметный пол. У гомогаметного пола одинаковые гаметы. Например, у млекопитающих, дрозофилы гомогаметный женский пол — **XX**. У птиц, рептилий, насекомых (бабочки) гомогаметным является мужской пол **ZZ**.

Хромосомная теория пола К. Корренса (1907) заключается в том, что пол определяется сочетанием половых хромосом при оплодотворении. Различают следующие типы хромосомного определения пола: **XY, X0, ZW, Z0** (таблица 7).

Таблица 7 — Хромосомное определение пола

Типы хромосомного определения пола	**Сочетание половых хромосом**		**Типы гамет**	
	♂	♀	♂	♀
Гетерогаметность мужского пола				
Прямокрылые насекомые (клопы Protenor, жуки, пауки, кузнечики)	X0	XX	X, 0	X
Дрозофилы, позвоночные (млекопитающие, в т. ч. человек)	XY	XX	X, Y	X
Гетерогаметность женского пола				
Птицы, рыбы, бабочки, шелкопряд, рептилии, земноводные	ZZ	ZW	Z	Z, W

Моли и другие беспозвоночные	ZZ	Z0	Z	Z, 0

При нарушении течения митоза или мейоза могут образовываться особи-гинандоморфы. Содержание половых хромосом в разных клетках таких особей может быть разное (мозаичное). Случаи мозаицизма: XX/XXX, XY/XXX; X0/XXY и др.

При нерасхождении половых хромосом в гаметогенезе возможны их комбинации, что является причиной хромосомных абберацций у человека (таблица 8).

В случае нерасхождения половых хромосом при мейозе образуются гаметы **XX** и **0** у самок, а так же **XY** и **0** — у самцов. При участии их в оплодотворении формируются зиготы с необычным сочетанием половых хромосом. У человека такие аномалии встречаются 1 на 600–700 новорожденных. Зигота **Y0** погибает на ранней стадии; особи **XXX, XXY, X0** — жизнеспособны. Избыток **X**-хромосом вызывает конституциональные аномалии и дефекты интеллекта.

Таблица 8 — Возможные комбинации половых хромосом у человека

♂ \ ♀	X	XX	0
X	XX	XXX	X0
Y	XY	XXY	Y0
XY	XXY	XXXY	XY0
0	X0	XX	0

Но, в природе встречаются особи, у которых **Y** хромосома генетически инертна и не оказывает особого влияния на определение пола. Так, у дрозофилы обнаружены особи типа **X0**, которые были самцами, но бесплодны, а особи **XXY** — нормальные плодовитые самки.

Балансовая теория пола (К. Б. Бриджес, 1922) подразумевает, что в определении пола принимают участие не только половые хромосомы, но и аутосомы. Один гаплоидный набор аутосом сообщает особи свойства мужского пола. В данном случае пол определяется соотношением количества половых хромосом к набору аутосом.

Гены женского организма сосредоточены в **X**-хромосомах, мужского — в аутосомах (**A**).

В норме у плодовой мушки (*Drosophila sp.*):

- самки имеют баланс — 2X : 2A = 1;
- самцы — 1X : 2A = 0,5.

Нормальный баланс половых хромосом и аутосом у человека:

- женщин — XX : 44A (2x : 2A);
- мужчин — XY : 44A (1x : 2A).

Нарушения:

- XO : 44A — моносомия у женщин;
- XXX : 44A — трисомия у женщин;
- XXY, XXXY : 44A — синдром Кляйнфельтера (мужской фенотип);

• XYY : 44A — полисомия по Y.

8.3 Определение, дифференцировка и переопределение пола в онтогенезе

Формирование половых признаков осуществляется под генетическим контролем. Генетический пол зародыша человека определяется набором половых хромосом при слиянии гамет: **XX** и **XY**.

Зачатки гонад у ранних эмбрионов до 5 или 6-й недели не различаются у разных полов и называются бисексуальными. Они состоят из внешнего слоя — кортекса (*cortex*) и внутреннего слоя — медулла (*medulla*). Первичные клетки зародышевого пути обнаруживаются у человека на 3-й неделе эмбрионального развития в эндодерме желточного мешка. Затем под влиянием хемотаксических сигналов они мигрируют в гонады. Эта миграция не зависит от пола. Зачатки гонад могут развиваться в яичники или семенники. Дифференцировка мужской гонады наблюдается на 7-й неделе. На 36-й день семенник начинает выделять андрогены (тестостерон), определяющий развитие мужского пола. Развитие женской гонады наблюдается на 8-й неделе. Результатом этого является образование женских гормонов — эстрогенов.

В норме **X**-хромосомы содержат ген-репрессор — ***ген тестикулярной феминизации Tfm.*** Нормальная аллель гена **Tfm** определяет синтез белкового рецептора для андрогенов. Эти рецепторы имеются на поверхности клеток гонад обоих типов. Развитие по мужскому фенотипу зависит от гена **Y**-хромосомы — ***Н-у-антигена***. Его секретируют первичные мужские клетки зародышевого пути. Н-у-антиген отвечает за выработку тестостерона. Как только эти клетки попадают в зачатки гонад, начинается дифференцировка семенников. Считалось, что мужской фенотип определяется всей мужской **Y**-хромосомой. Но, в 1990 г. был открыт ген (***Sex Region Y***), локализованный в **Y**-хромосоме. При его отсутствии генотип **XY** дает женский фенотип.

При сочетании половых хромосом **XY**, белки-рецепторы воспринимают андрогены. Формируется нормальный мужской фенотип. В случае рецессивной мутации (**tfm**) рецепторы на поверхности клеток не синтезируются и гормон не воспринимается. Возникает несоответствие между мужским генотипом $\mathbf{X^{tfm}Y}$ и формирующимся женским фенотипом (синдром Морриса).

Зачаточная гонада у человека ***бисексуальна*** до 6-й недели внутриутробного развития (таблица 8).

• Генотип особи XY вызывает развитие медуллы и формирует семенник на 7–8-й неделе.

• Генотип особи XX вызывает развитие кортекса и формирует яичник на 8–9-й неделе внутриутробного развития.

Гонады детерминируют развитие первичных и вторичных половых признаков. Половые железы выделяют гормоны, которые вместе с гормонами эндокринных желез контролируют пути дифференцировки пола.

Уровень гормонов, в свою очередь, контролируется генами.

Таким образом, процесс половой дифференцировки *включает:*

1. Генетический контроль.
2. Регуляторные функции гормонов.

Существует ***теория действия гормонов*** в качестве регуляторных факторов на гены. Они действуют только на специфические *клетки-мишени*. В клетке вырабатывается особый белок — рецептор, связывающийся с гормоном по заданному типу развития. После чего гормон приобретает свойства индуцировать работу одного или нескольких генов в хромосомах. Клетки-мишени женского организма воспринимают гормоны по женскому типу в большей степени, а клетки-мишени мужского организма — мужские гормоны. Соответственно, в норме формируется женский или мужской фенотип. Таким образом, существует *следующая схема:*

1. В клетках-мишенях вырабатывается белок-рецептор.
2. Белок-рецептор связывается с гормоном.
3. Инициируется работа нескольких генов в хромосомах.

Образование белков-рецепторов и гормонов контролируется, в свою очередь, генами. В случае мутаций возникает нарушение контроля, вызывающие аномалии. Примером служит описанный выше синдром Морриса или ***тестикулярной феминизации.*** У лиц с этим заболеванием отсутствуют белки-рецепторы к тестостерону и гормон не воспринимается. В силу этого, развитие по мужскому типу прекращается, и появляются женские фенотипические признаки. В исключительных случаях возможно исправление таких дефектов введением соответствующих гормонов.

Мутации таких генов *вызывают:*

1. Нарушения синтеза белков-рецепторов.
2. Отсутствие восприятия гормонов.
3. Нарушение формирования пола.

Нормальная аллель, контролирующая синтез белкового рецептора для андрогенов — $\mathbf{X^{Tfm}}$. Рецессивная мутация гена, вызывающая нарушение синтеза рецептора — $\mathbf{X^{tfm}}$. При этом гормон по заданному типу не воспринимается.

8.4 Особенности детерминации пола у человека

Таблица 9 — Этапы дифференцировки пола у человека

Периоды внутриутробного развития (недели)	Развитие гонад и половых признаков
3	Первичные половые клетки
5	Закладка первичных гонад
6	Гонада бисексуальна
7–8	Развитие гонады по мужскому типу (семенников)
8–9	Развитие гонады по женскому типу (яичников)
7–9	Формирование гормонального пола

10–12	Формирование внутренних половых органов
12–20	Формирование наружных половых органов

Половой диморфизм показан в таблице 10.

Таблица 10 — Половой диморфизм

Генетический	Сочетание хромосом: **XX** или **XY**
Гаметный	Наличие гамет: яйцеклеток, сперматозоидов
Гонадный	Формирование желез: семенников или яичников
Гормональный	Функция мужских гормонов — тестостерона, женских гормонов — прогестерона, этрогена
Фенотипический	Формирование вторичных половых признаков по мужскому или женскому типу
Психологический	Половая и поведенческая принадлежность

8.5 Нарушение полового развития

Изначальная генетическая бисексуальность гонад является основой переопределения пола.

В результате нарушения воздействия гормонов или функций рецепторов клеток-мишеней может происходить переопределение пола.

В природе много факторов, ослабляющих действие генов, которые контролируют развитие пола. Например, у человека в гонадах одной особи могут развиваться в равной степени семенниковая и яичниковая часть.

Гермафродитизм — явление интерсексуальности.

На основании клинических данных различают 3 типа интерсексов:

1) истинный гермафродитизм — наличие у особи гонад и половых клеток обоих полов;

2) мужской псевдогермафродитизм: имеются только тестикулы (семенники), фенотип — женский;

3) женский псевдогермафродитизм: имеются только яичники, фенотип — мужской.

<u>Соотношение полов:</u>

Первичное — в момент оплодотворения соотношение должно быть близким 1:1, т. к. встреча половых клеток равновероятна. При обследовании у человека обнаружено, что на 100 женских зигот образуется 140-160 мужских. Сперматозоиды, содержащие Y-хромосому, легче, подвижнее и имеют большой отрицательный заряд, в то время как яйцеклетка имеет положительный заряд. Поэтому, Y-содержащие сперматозоиды чаще оплодотворяют яйцеклетку.

Вторичное — к моменту рождения на 100 девочек рождается 103–105 мальчиков. К 20 годам на 100 девушек приходится 100 юношей.

Третичное — к 50 годам на 100 женщин приходится 85 мужчин, а к 85 годам на 100 женщин — 50 мужчин. Считается, что женский организм более приспособленный, что может быть объяснено наряду с другими причинами мозаицизмом женского организма по половым хромосомам.

В 1962 г. М. Лайон высказала гипотезу об инактивации одной Х-хромосомы у женского организма млекопитающих. У женского зародыша функционируют обе хромосомы до 16-го дня эмбрионального развития. На 16-й день происходит инактивация одной хромосомы с образованием полового хроматина (тельца Барра). Процесс этот случайный, поэтому примерно в 1/2 клеток активной сохраняется материнская Х-хромосома, а отцовская инактивируется. В других — отцовская активна, а материнская хромосома инактивируется. Переактивация не происходит. Материнская и отцовская Х-хромосомы содержат аллельные, но не абсолютно одинаковые гены, т. е. в одной хромосоме может быть локализован доминантный аллель, а в другой — рецессивный. Обладание дополнительными аллелями расширяет приспособительные возможности организма.

Женский организм более устойчив к холоду, ионизирующему излучению, эмоциональным перегрузкам (женщины плачут чаще, вместе со слезами выделяются активные амины, в результате снижается кровяное давление).

Однако, если бы гипотеза работала без ограничений, то не было бы фенотипических различий между здоровыми женщинами с 2-мя Х-хромосомами и больными Х0, или у мужчин — XY и XXYY. Очевидно, Х-хромосома инактивируется не полностью.

ГЛАВА 9
ИЗМЕНЧИВОСТЬ ОРГАНИЗМОВ

9.1 Изменчивость, ее типы и виды

Генетика изучает не только явления наследственности, но и изменчивости организмов. ***Изменчивость*** — это свойство живого изменяться, выражающееся в способности приобретать новые признаки или утрачивать прежние. Причинами изменчивости являются разнообразие генотипов, условия среды, которые определяют разнообразие в проявлении признаков у организмов с одинаковыми генотипами.

ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Фенотипическая	Генотипическая
1. Онтогенетическая	1. Комбинативная
2. Модификационная	2. Мутационная

Формирование различных типов изменчивости является следствием взаимодействия внешней среды и генотипа.

9.2 Характеристика фенотипической изменчивости

Фенотипическая изменчивость — изменения фенотипа, возникающие под действием условий внешней среды, не затрагивающие генотип, хотя степень их выраженности определяется генотипом.

Онтогенетическая изменчивость — это постоянная смена признаков в процессе развития особи (онтогенез земноводных, насекомых, развитие морфофизиологических и психических признаков у человека).

Модификационная изменчивость — фенотипические изменения, возникающие вследствие воздействия факторов внешней среды на организм.

Модификационная изменчивость детерминируется генотипом. Модификации не передаются по наследству и бывают сезонные и экологические.

Сезонные модификации — генетически детерминированная смена признаков в результате сезонных изменений климатических условий.

Экологические модификации — адаптивные изменения фенотипа в ответ на изменение условий внешней среды. Фенотипически они проявляются в степени выраженности признака. Экологические модификации затрагивают количественные (масса животных, потомство) и качественные (цвет кожи у человека под влиянием УФ-лучей) признаки.

Свойства модификаций:

1. Модификации не передаются по наследству.
2. Возникают постепенно, имеют переходные формы.
3. Модификации образуют непрерывные ряды и группируются вокруг среднего значения.
4. Возникают направленно — под влиянием одного и того же фактора среды группа организмов изменяется сходным образом.
5. Приспособительный (***адаптивный***) характер имеют все наиболее распространенные модификации.

Так, повышение числа эритроцитов и содержание Hb в крови животных и человека в горах представляют приспособление для лучшего использования кислорода. Загар – приспособление к воздействию чрезмерной инсоляции. Установлено, что адаптивными бывают только те модификации, которые вызываются обычными изменениями природных условий. Не имеют приспособительного значения модификации, вызываемые различными химическими и физическими факторами. Так, воздействуя повышенной температурой на куколки дрозофилы, можно получить особи с закрученными крыльями, с вырезками на них, что напоминает мутации.

6. Экологические модификации ***обратимы*** и со сменой поколений при условии изменения внешней среды могут не проявляться (колебания удоев молока, смена количества эритроцитов и лейкоцитов при заболева-

ниях или изменениях условий обитания). Если в ряду поколений условия не меняются, то степень выраженности признака в потомстве сохраняется. Такие модификации называются *длительными*. При изменении условий развития длительные модификации не наследуются. Ошибочно мнение, что воспитанием и внешним воздействием можно закрепить в потомстве новый признак (пример дрессировки собак).

7. Модификации носят ***адекватный*** характер, т. е. степень выраженности признака находится в прямой зависимости от вида и продолжительности действия фактора. Так, улучшение условий содержания скота вызывает увеличение массы животных.

8. Одним из основных свойств модификаций является их ***массовость*** — один и тот же фактор вызывает одинаковое изменение особей, сходных генотипически. Предел и степень выраженности модификаций контролируется генотипом.

9. Модификации обладают разной степенью стойкости: ***длительные*** и ***кратковременные.*** Так, загар у человека проходит по окончании действия инсоляции. Другие модификации, возникшие на ранних стадиях развития могут сохраняться в течение всей жизни (кривоногость после рахита).

Модификации однозначны для самых примитивных и высокоорганизованных организмов. К числу таких модификаций относятся фенотипические изменения, связанные с питанием. Изменения не только количества, но и качества пищи могут обусловить возникновение следующих модификаций: авитаминоза человека, дистрофии, рахита. К наиболее частым модификациям человека относятся фенотипические признаки, вызываемые физическими нагрузками: увеличение объема мышц в результате тренировки, усиление кровоснабжения, негативные изменения при малоподвижном образе жизни.

Поскольку модификации не наследуются, во врачебной практике важно отличить их от мутаций. Модификации, возникающие у человека, поддаются коррекции, в то время как мутационные изменения вызывают неизлечимые патологии.

Вариации в проявлении гена не являются беспредельными. Они ограничиваются нормой реакции организма.

Норма реакции — это предел модификационной изменчивости признака. Наследуется норма реакции, а не сами модификации, т. е. способность к развитию признака, а форма его проявления зависит от условий окружающей среды. Норма реакции — конкретная количественная и качественная характеристика генотипа. Различают признаки с широкой нормой реакции и узкой. К широкой — относятся количественные показатели: масса животных, урожайность сельскохозяйственных культур. Узкая норма реакции проявляется у качественных признаков: процент жирности молока, содержание белков в крови у человека. Однозначная норма реакции также характерна для большинства качественных признаков — цвет волос, глаз.

Под влиянием некоторых вредных факторов, с которыми человек не сталкивается в процессе эволюции, может возникать модификационная

изменчивость, лежащая за пределами нормы реакции. Возникают уродства или аномалии, которые называются ***морфозами.*** Это изменения морфологических, биохимических, физиологических признаков у млекопитающих. Например, 4 сердца, один глаз, две головы; у человека — отсутствие конечностей у детей при рождении, непроходимость кишечника, опухоль верхней губы. Причиной возникновения таких изменений являются тератогены: препарат талидомид, хинин, галлюциноген ЛСД, наркотики, алкоголь. Морфоз резко изменяет новый признак в отличие от модификаций, вызывающих изменения степени выраженности признака. Морфозы могут возникать в критические периоды онтогенеза и не носят приспособительного характера.

Фенотипически морфозы бывают сходны с мутациями и в таких случаях они называются ***фенокопиями.*** Механизмом фенокопий является нарушение реализации наследственной информации. Они возникают вследствие подавления функции определенных генов. По своему проявлению они напоминают функцию известных генов, но не наследуются.

9.3 Генотипическая изменчивость. Значение комбинативной изменчивости в обеспечении генетического полиморфизма человечества

Генотипическая изменчивость — изменчивость организма, обусловленная изменением генетического материала клетки или комбинациями генов в генотипе, которые могут привести к появлению новых признаков или к новому их сочетанию.

Изменчивость, возникающая при скрещивании, в результате различных комбинаций генов, их взаимодействия между собой, называется ***комбинативной.*** При этом структура гена не меняется.

Механизмы возникновения комбинативной изменчивости:

1) кроссинговер;
2) независимое расхождение хромосом в мейозе;
3) случайное сочетание гамет при оплодотворении.

Комбинативная изменчивость наследуется согласно правилам Менделя. На проявление признаков при комбинативной изменчивости оказывают влияние взаимодействие генов из одной и разных аллельных пар, множественные аллели, плейотропное действие генов, сцепление генов, пенетрантность, экспрессивность гена и т. д.

Благодаря комбинативной изменчивости обеспечивается большое разнообразие наследственных признаков у человека.

На проявление комбинативной изменчивости у человека оказывает влияние система скрещивания или система браков: инбридинг и аутбридинг.

Инбридинг — родственный брак. Он может быть в разной мере тесным, что зависит от степени родства вступающих в брак. Брак братьев с сестрами или родителей с детьми называется первой степени родства. Менее тесный — между двоюродными братьями и сестрами, племянниками с дядями или тетями.

Первое важное генетическое следствие инбридинга — повышение с каждым поколением гомозиготности потомков по всем независимо наследуемым генам.

Второе — разложение популяции на ряд генетически различных линий. Изменчивость инбридируемой популяции будет возрастать, тогда как изменчивость каждой выделяемой линии снижается.

Инбридинг часто ведет к ослаблению и даже вырождению потомков. У человека инбридинг, как правило, вреден. Это усиливает риск заболеваний и преждевременной смерти потомков. Но, известны примеры длительного тесного инбридинга, несопровождающегося вредными последствиями, например, родословная фараонов Египта.

Поскольку изменчивость любого вида организмов в каждый данный момент представляет конечную величину, ясно, что число предков в каком-то поколении должно бы превысить численность вида, что невозможно. Отсюда вытекает, что среди предков происходили браки в той или иной степени родства, вследствие чего фактическое число разных предков сокращалось. Это можно показать на примере человека.

У человека за столетие рождается в среднем 4 поколения. Значит, 30 поколений назад, т.е. приблизительно в 1200 г. н.э. у каждого из нас должно было быть 1 073 741 824 предка. Фактически же численность в ту пору не достигала 1 млрд. Приходится заключить, что в родословной каждого человека много раз встречались браки между родственниками, хотя в основном настолько отдаленными, что они не подозревали о своем родстве.

На самом деле такие браки встречались гораздо чаще, чем следует из приведенного соображения, т. к. на протяжении большей части своей истории человечество существовало в форме изолированных друг от друга народов и племенных групп.

Поэтому братство всех людей представляет собой действительно реальный генетический факт.

Аутбридинг — неродственный брак. Неродственными особями считаются особи, у которых нет общих предков в 4–6 поколениях.

Аутбридинг повышает гетерозиготность потомков, объединяет в гибридах аллели, которые существовали у родителей порознь. Вредные рецессивные гены, находившие у родителей в гомозиготном состоянии, подавляются у гетерозиготных по ним потомков. Возрастает комбинация всех генов в геноме гибридов и соответственно широко будет проявляться комбинативная изменчивость.

Комбинативная изменчивость в семье касается как нормальных, так и патологических генов, способных присутствовать в генотипе супругов. При решении вопросов медико-генетических аспектов семьи требуется точное установление типа наследования заболевания — аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный или сцепленный с полом, в противном случае прогноз окажется неверным. При наличии у обоих родителей рецессивного аномального гена в гетерозиготном состоянии вероятность заболевания ребенка — 25 %.

Частота синдрома Дауна у детей рожденных матерями 35-летнего возраста — 0,33 %, 40-летнего и старше — 1,24 %.

9.4 Мутационная изменчивость. Теория Х. Де Фриза. Классификация и характеристика мутаций

Мутационная изменчивость — это такой тип изменчивости, при которой происходит скачкообразное, прерывистое изменение наследственного признака. ***Мутации*** — это внезапно возникающие стойкие изменения генетического аппарата, включающие как переход генов из одного аллельного состояния в другое, так и различные изменения структуры генов, числа и структуры хромосом, плазмогенов цитоплазмы.

Термин ***мутация*** впервые был предложен Х. де Фризом в его труде «Мутационная теория» (1901–1903). *Основные положения* этой теории:

1. Мутации возникают внезапно, новые формы вполне устойчивы.
2. Мутации являются качественными изменениями.
3. Мутации могут быть полезными и вредными.
4. Одни и те же мутации могут возникать повторно.

Все мутации делят на группы (таблица 11). Первостепенная роль принадлежит ***генеративным мутациям***, возникающим в половых клетках. Генеративные мутации, вызывающие изменение признаков и свойств организма, могут быть обнаружены, если гамета, несущая мутантный ген, участвует в образовании зиготы. Если мутация доминантна, то новый признак или свойство проявляются даже у гетерозиготной особи, происшедшей из этой гаметы. Если мутация рецессивная, то она может проявиться только через несколько поколений при переходе в гомозиготное состояние. Примером генеративной доминантной мутации у человека может служить появление пузырчатости кожи стоп, катаракты глаза, брахифалангии (короткопалость с недостаточностью фаланг). Примером спонтанной рецессивной генеративной мутации у человека можно рассматривать гемофилию в отдельных семьях.

Таблица 9 — Классификация мутаций

№ п/п	Классифицирующий фактор	Название мутаций
I	По мутировавшим клеткам	1. Генеративные. 2. Соматические.
II	По характеру изменения генотипа	1. Генные (точковые). 2. Хромосомные перестройки (дефишенси, делеции, дупликации и инверсии). 3. Межхромосомные перестройки (транслокации). 4. Геномные мутации (полиплоидия, анеуплоидия). 5. Цитоплазматические мутации.
III	По адаптивному значению	1. Полезные. 2. Вредные (полулетальные, летальные). 3. Нейтральные.

IV	По причине, вызвавшей мутацию	1. Спонтанные. 2. Индуцированные.

Соматические мутации по своей природе ничем не отличаются от генеративных, но их эволюционная ценность различна и определяется типом размножения организма. Соматические мутации играют роль у организмов с бесполым размножением. Так, у вегетативно размножающихся плодовых и ягодных растений соматическая мутация может дать растения с новым мутантным признаком. Наследование соматических мутаций в настоящее время приобретает особое значение в связи с изучением причин возникновения рака у человека. Предполагают, что для злокачественных опухолей превращение нормальной клетки в раковую происходит по типу соматических мутаций.

Генные или точковые мутации — это цитологически невидимые изменения хромосом. Генные мутации могут быть как доминантными, так и рецессивными. Молекулярные механизмы генных мутаций проявляются в изменении порядка нуклеотидных пар в молекуле нуклеиновой кислоты в отдельных сайтах. Сущность локальных внутригенных изменений может быть сведена к 4-м типам нуклеотидных перестроек:

1. ***Замена*** пары оснований в молекуле ДНК:

а) транзиция: замена пуриновых оснований на пуриновые или пиримидиновых на пиримидиновые;

б) трансверзия: замена пуриновых оснований на пиримидиновые и наоборот.

2. ***Делеция*** (выпадение) одной пары или группы оснований в молекуле ДНК.

3. ***Вставка*** одной пары или группы оснований в молекуле ДНК.

4. ***Дупликация*** — повтор нуклеотидной пары.

5. ***Перестановка*** положения нуклеотидов внутри гена.

Изменения в молекулярной структуре гена ведут к новым формам списывания с него генетической информации, нужной для протекания биохимических процессов в клетке, и приводит к появлению новых свойств в клетке и организме в целом. По-видимому, точковые мутации являются наиболее важными для эволюции.

По влиянию на характер кодируемых полипептидов точковые мутации могут быть представлены в виде *3-х классов:*

1. ***Миссенс-мутации*** — возникают при замене нуклеотида внутри кодона и обусловливают подстановку в определенном месте в цепи полипептида одной неверной аминокислоты. Физиологическая роль белка изменяется, что создает поле для естественного отбора. Это основной класс точковых, внутригенных мутаций, которые появляются в естественном мутагенезе под воздействием радиации и химических мутагенов.

2. ***Нонсенс-мутации*** — появление внутри гена терминальных кодонов за счет изменения отдельных нуклеотидов в пределах кодона. В результате процесс трансляции обрывается в месте появления терминального

кодона. Ген оказывается способным кодировать только обрывки полипептида до места появления терминального кодона.

3. ***Мутации сдвига рамки чтения*** возникают при появлении внутри гена вставок и делеций. В этом случае после измененного сайта изменяется все смысловое содержание гена. Это вызывается новой комбинацией нуклеотидов в триплетах, поскольку триплеты после выпадения или вставки приобретают новый состав в силу сдвига на одну пару нуклеотидов. В результате вся цепь полипептида после места точковой мутации приобретает другие неверные аминокислоты.

Хромосомные перестройки возникают в результате разрыва участков хромосомы и их перекомбинаций. Различают:

1. ***Дефишенси*** и ***делеции*** — нехватка, соответственно концевого и срединного участка хромосомы.

2. ***Дупликации*** — удвоение или умножение тех или иных участков хромосомы.

3. ***Инверсии*** — изменение линейного расположения генов в хромосоме вследствие переворота на 180° отдельных участков хромосомы.

Межхромосомные перестройки связаны с обменом участками между негомологичными хромосомами. Такие перестройки получили название ***транслокации.***

Геномные мутации затрагивают геном клетки и вызывают изменение числа хромосом в геноме. Это может происходить за счет увеличения или уменьшения числа гаплоидных наборов или отдельных хромосом. К геномным мутациям относят ***полиплоидию*** и ***анеуплоидию.***

Полиплоидия — геномная мутация, состоящая в увеличении числа хромосом, кратному гаплоидному. Клетки с разным числом гаплоидных наборов хромосом называются: 3n — триплоидами, 4n — тетраплоидами и т. д. Полиплоидия приводит к изменению признаков организма: увеличению плодовитости, размеров клеток, биомассы. Используется в селекции растений. Полиплоидия известна и у животных, например, у инфузорий, тутового шелкопряда, земноводных.

Анеуплоидия — изменение числа хромосом, некратное гаплоидному набору: 2n+1; 2n-1; 2n-2; 2n+2. У человека такие мутации вызывают патологии: синдром трисомии по Х-хромосоме, трисомия по 21-й хромосоме (болезнь Дауна), моносомия по Х-хромосоме и т. д. Явление анеуплоидии показывает, что нарушение числа хромосом приводит к изменению в строении и снижению жизнеспособности организма.

Цитоплазматические мутации — это изменение плазмогенов, приводящее к изменению признаков и свойств организма. Такие мутации стабильны и передаются из поколения в поколение, например, потеря цитохромоксидазы в митохондриях дрожжей.

По адаптивному значению мутации делят: на ***полезные***, ***вредные*** (ле-

тальные и полулетальные) и ***нейтральные***. Это деление условно. Между полезными и летальными мутациями существуют почти непрерывные переходы вследствие экспрессивности гена. Примером летальных и сублетальных мутаций у человека можно назвать эпилойю (синдром, характеризующийся разрастанием кожи, умственной отсталостью) и эпилепсию, а также наличие опухолей сердца, почек, врожденный ихтиоз, амавротическую идиотию (отложение в ЦНС жирового вещества, сопровождающееся дегенерацией мозгового вещества, слепотой), талассемию и др.

Спонтанные мутации возникают в естественных условиях без специального воздействия необычными агентами. Мутационный процесс характеризуется, главным образом, частотой возникновения мутаций. Определенная частота возникновения мутаций характерна для каждого вида организмов. Одни виды обладают более высокой мутационной изменчивостью, чем другие. Установленные закономерности частоты спонтанного мутирования сводятся к следующим положениям:

а) различные гены в одном генотипе мутируют с разной частотой (имеются гены мутабильные и стабильные);

б) сходные гены в разных генотипах мутируют с разной частотой.

Каждый ген мутирует относительно редко, но т. к. число генов в генотипе велико, то суммарная частота мутирования всех генов оказывается довольно высокой. Так, у человека частота возникновения мутаций в популяции составляет для талассемии 4×10^{-4}, альбинизма — $2{,}8\times10^{-5}$, гемофилии — $3{,}2\times10^{-5}$.

На частоту спонтанного мутагенеза могут влиять особые гены — ***гены-мутаторы***, которые могут резко изменять мутабильность организма. Такие гены открыты у дрозофилы, кукурузы, кишечной палочки, дрожжей и других организмов. Допускается, что гены-мутаторы изменяют свойства ДНК-полимеразы, влияние которой ведет к массовой мутации.

На спонтанный мутагенез влияют физиологическое и биохимическое состояние клетки. Так, показано, что в процессе старения частота мутаций значительно увеличивается. Среди возможных причин спонтанного мутирования можно назвать накопление в генотипе мутаций, блокирующих биосинтез тех или иных веществ, вследствие чего будет происходить чрезмерное накопление предшественников таких веществ, которые могут обладать мутагенными свойствами. Определенную роль в спонтанном мутировании человека может играть естественная радиация, за счет которой можно отнести от 1/4 до 1/10 спонтанных мутаций у человека.

На основании изучения спонтанных мутаций внутри популяций одного вида и при сравнении популяций разных видов Н. И. Вавилов сформулировал ***закон гомологичных рядов наследственной изменчивости:*** *«Виды и роды, генетически близкие, характеризуются сходными рядами наследственной изменчивости с такой правильностью, что, зная ряд форм в пределах одного вида, можно предвидеть нахождение параллельных форм*

у других видов и родов». Чем генетически ближе расположены в общей системе роды, тем полнее сходство изменчивости в их рядах. Главное в законе гомологичных рядов состояло в новом подходе к пониманию принципов мутаций в природе. Оказалось, что наследственная изменчивость является исторически сложившимся явлением. Мутации являются случайными, если их брать по отдельности. Однако, в целом, они в свете закона гомологичных рядов становятся в системе видов закономерным явлением.

Мутации, идущие как бы случайно в разных направлениях, при их объединении обнаруживают общий закон.

Индуцированный мутационный процесс — возникновение наследственных изменений под влиянием специального воздействия факторов внешней и внутренней среды.

9.5 Механизмы возникновения мутаций. Мутагенез и канцерогенез. Генетическая опасность загрязнения окружающей среды мутагенами

Все факторы мутагенеза могут быть разбиты на 3 вида: ***физические, химические*** и ***биологические.***

Среди ***физических*** факторов наибольшее значение имеют ионизирующие излучения. Ионизирующие излучения *делят на:*

• электромагнитные (волновые), к ним относят рентген-лучи с длиной волны от 0, 005 до 2 нм, гамма-лучи и космические лучи;

• корпускулярные излучения — бета-частицы (электроны и позитроны), протоны, нейтроны (быстрые и тепловые), альфа-частицы (ядра атомов гелия) и др. Проходя через живое вещество, ионизирующие излучения выбивают электроны из внешней оболочки атомов и молекул, что ведет к их химическим превращениям.

Различные животные характеризуются различной чувствительностью к ионизирующим излучениям, которая колеблется от 700 рентген для человека до сотен тысяч и миллионов рентген для бактерий и вирусов. Ионизирующие излучения вызывают, в первую очередь, изменения в генетическом аппарате клетки. Показано, что ядро клетки в 100 тыс. раз чувствительнее к радиации, чем цитоплазма. Значительно чувствительнее к радиации незрелые половые клетки (сперматогонии), чем зрелые (сперматозоиды). ДНК хромосом наиболее чувствительна к действию радиации. Развивающиеся изменения выражаются в генных мутациях и перестройках хромосом.

Показано, что частота мутаций зависит от общей дозы радиации и прямо пропорциональна дозе облучения.

Ионизирующие излучения действуют на генетический аппарат не только прямо, но и косвенно. Они вызывают радиолиз воды. Возникающие при этом радикалы (H^+, OH^-) оказывают повреждающее действие.

К сильным физическим мутагенам относятся ультрафиолетовые УФ-лучи

(длина волны до 400 нм), которые не ионизируют атомы, а только возбуждают их электронные оболочки. В итоге в клетках развиваются химические реакции, которые могут приводить к мутации. Частота возникновения мутаций увеличивается с увеличением длины волны до 240–280 нм (соответствует спектру поглощения ДНК). УФ-лучи вызывают генные и хромосомные перестройки, но в значительно меньшем количестве, чем ионизирующее излучение.

Гораздо более слабым физическим мутагеном является повышенная температура. Повышение температуры на 10 увеличивает частоту мутации в 3–5 раз. При этом возникают в основном генные мутации у низших организмов. На теплокровных животных с постоянной температурой тела и человека этот фактор не влияет.

Химические мутагены насчитывают множество разнообразных веществ и их список непрерывно пополняется. Самыми сильными химическими мутагенами *являются:*

— ***Алкилирующие*** соединения: диметилсульфат; иприт и его производные — этиленимин, нитрозоалкил-нитрометил, нитрозоэтилмочевина и др. Иногда эти вещества являются супермутагенами и канцерогенами.

— Вторую группу химических мутагенов составляют ***аналоги азотистых оснований*** (5-бромурацил, 5-бромдезоксиуродин, 8-азогуанин, 2-аминопурин, кофеин и др.).

— Третью группу составляют ***акридиновые красители*** (акридин желтый, оранжевый, профлавин).

— Четвертую группу составляют ***разные*** по строению вещества: азотистая кислота, гидроксиламин, разные перекиси, уретан, формальдегид.

Химические мутагены могут индуцировать как генные, так и хромосомные мутации. Они вызывают больше генных мутаций, чем ионизирующие излучения и УФ-лучи.

К ***биологическим мутагенам*** относят некоторые виды вирусов. Показано, что большинство вирусов человека, животных и растений индуцируют мутации у дрозофилы. Допускается, что молекулы ДНК-вирусов представляют мутагенный элемент. Способность вирусов вызывать мутации обнаружены у бактерий и актиномицетов.

По-видимому, все мутагены, как физические, так и химические, в принципе универсальны, т. е. могут вызывать мутации у любых форм жизни. Для всех известных мутагенов не существует нижнего порога их мутагенного действия.

Мутации вызывают врожденные уродства и наследственные болезни человека. Поэтому насущной задачей является ограждение людей от действия мутагенов. Огромное значение в этом отношении имело запрещение испытаний ядерного оружия в атмосфере. Очень важно соблюдать меры защиты людей от радиации в атомной индустрии, при работе с изотопами, рентген-лучами. Определенную роль могут сыграть антимутагены – веще-

ства, снижающие эффект действия мутагенов (цистеамин, хинакрин, некоторые сульфаниламиды, производные пропионовой и галловой кислот).

9.6 Репарация генетического материала. Мутации, связанные с нарушением репарации, и их роль в патологии человека

Не все повреждения генетического аппарата, вызываемые мутагенами, реализуются в виде мутаций. Многие из них исправляются с помощью особых репарирующих ферментов.

Репарация представляет эволюционно выработанные приспособления, повышающие помехоустойчивость генетической информации и ее стабильность в ряду поколений. Механизм репарации основан на том, что каждая молекула ДНК содержит 2 полных набора генетической информации, записанной в комплементарных друг другу полинуклеотидных нитях. Это обеспечивает сохранение неискаженной информации в одной нити, даже если другая повреждена, и по неповрежденной нити исправит дефект.

В настоящее время известно 3 механизма репарации: ***фотореактивация, темновая репарация, пострепликативная репарация.***

Фотореактивация заключается в устранении видимым светом димеров тимина, особенно часто возникающих в ДНК под влиянием УФ-лучей. Замена осуществляется особым фотореактивирующим ферментом, молекулы которого не обладают сродством с неповрежденной ДНК, но опознают димеры тимина и связываются с ними сразу после их образования. Этот комплекс остается стабильным, пока не подвергнется действию видимого света. Видимый свет активирует молекулу фермента, она отделяется от димера тимина и одновременно разъединяет его на два отдельных тимина, восстанавливая исходную структуру ДНК.

Темновая репарация не требует света. Она способна исправлять очень разнообразные повреждения ДНК. Темновая репарация протекает в несколько этапов при участии нескольких ферментов:

1. Молекулы ***эндонуклеазы*** постоянно обследуют молекулу ДНК, опознав повреждение, фермент разрезает вблизи него нить ДНК.
2. ***Эндо-*** или ***экзонуклеаза*** делает в этой нити второй надрез, иссекая поврежденный участок.
3. Экзонуклеаза значительно расширяет образующуюся брешь, отсекая десятки или сотни нуклеотидов.
4. ***Полимераза*** застраивает брешь в соответствии с порядком нуклеотидов во 2-й (неповрежденной) нити ДНК.

Световая и темновая репарации наблюдаются до того, как произошла репликация поврежденных молекул. Если же не происходит репликация поврежденных молекул, то дочерние молекулы могут подвергнуться ***пострепликативной репарации.*** Механизм ее пока не ясен. Допускается, что при ней бреши в дефектах ДНК могут застраиваться фрагментами, взятыми от неповрежденных молекул.

Предельно важное значение принадлежит генетическим различиям в активности репарирующих ферментов. Подобные различия имеются и у человека. У человека известно заболевание ***пигментная ксеродерма***. Кожа у таких людей чувствительна к солнечным лучам и при их интенсивном воздействии покрывается крупными пигментированными пятнами, изъязвляется и может перерождаться в рак кожи. Пигментная ксеродерма вызывается мутацией, нарушающей механизм репарации повреждений, вызываемых в ДНК кожных клеток УФ-лучами солнечного света.

Явление репарации ДНК распространено от бактерий до человека и имеет большое значение для сохранения стабильности генетической информации, передаваемой из поколения в поколение.

ГЛАВА 10
МЕТОДЫ АНТРОПОГЕНЕТИКИ. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА

10.1 Основные методы антропогенетики: генеалогический, близнецовый, цитогенетический, биохимический, популяционно-статистический, дерматоглифический

Генеалогический метод основан на прослеживании какого-либо признака в ряде поколений с указанием родственных связей (составление родословной).

Метод включает *2 этапа:*

1. Сбор сведений о семье.
2. Генеалогический анализ.

Сбор сведений начинается от пробанда. Пробанд — лицо, родословную которого необходимо составить (Слюсарев, Жукова, 1987). Братья и сестры пробанда называются сибсы.

Для построения родословной применяются специальные символы (рисунок 6). Методы позволяют установить тип наследования признака: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, сцепленный с Х-хромосомой доминантный, сцепленный с Х-хромосомой рецессивный и Y-сцепленный.

При аутосомно-доминантном наследовании ген проявляется в гетерозиготном состоянии у лиц обоих полов; сразу в 1-м поколении; большое количество больных, как по вертикали, так и по горизонтали. По такому типу наследуются веснушки, брахидактилия, катаракта, хрупкость костей, хондродистрофическая карликовость, полидактилия.

При аутосомно-рецессивном наследовании мутантный ген проявляется только в гомозиготном состоянии у лиц обоего пола. Как правило, у здоровых родителей (ген в гетерозиготном состоянии) рождаются больные дети. Признак проявляется не в каждом поколении. Так наследуются при-

знаки: леворукость, рыжие волосы, голубые глаза, миопатия, сахарный диабет, фенилкетонурия.



Рисунок 6 — Стандартные символы, используемые при построении родословной

При Х-сцепленном доминантном наследовании болеют лица обоего пола, чаще встречается у женщин. Так наследуются признаки: пигментный дерматоз, кератоз, пузырчатость стоп ног, коричневая эмаль зубов.

При Х-сцепленном рецессивном наследовании больны в основном лица мужского пола. В семье больны половина мальчиков, а 50 % девочек — гетерозиготны по мутантному гену. Так наследуется гемофилия А и В, мышечная дистрофия Дюшена, дальтонизм.

При Y-сцепленном наследовании больны только мужчины. Такие признаки определяются голандрическими генами, например, гипертрихоз.

Близнецовый метод основан на изучении признаков, изменяющихся под влиянием условий жизни, у моно- и дизиготных близнецов. При генетических исследованиях близнецов необходимо сравнительно изучать оба типа. Только так можно оценить влияние разных условий среды на одина-

ковые генотипы (у монозигот), а также проявление разных генотипов в одинаковых условиях среды (у дизигот).

Сходство признаков у близнецов называется конкордантность, различия признаков — дискордантность. Сравнение степени сходства у 2-х групп близнецов позволяет судить о роли наследственности и среды в развитии патологических признаков. Метод основан на сравнительном изучении признаков близнецов. Он позволяет выявить перечень болезней с наследственной предрасположенностью, определить роль среды и наследственности в проявлении болезни. Для этого используют коэффициент наследственности (H) и влияние среды (E), которые вычисляют по формуле К. Хольцингера (2):

$$H = (\%\ MZ - \%\ DZ / 100 - \%\ DZ) \times 100; \qquad (2)$$
$$E = 100 - H,$$

где:

MZ — конкордартность монозиготных близнецов;

DZ — дизиготных.

Если значение H = 1, то признак в большей степени (100 %) формируется под влиянием наследственных факторов; H = 0 — на признак влияет действие среды (100 %); H = 0,5 — одинаковая степень влияние среды и наследственности.

Например: конкордантность монозиготных близнецов по заболеваемости шизофренией равна 70 %, а дизиготных — 13 %. Тогда: H = 70–13 / 100–13 = 57 / 87 = 0,65 (65 %). Следовательно, преобладание наследственности — 65 %, а среды — 35 %.

При помощи метода *изучают:*

1) роль наследственности и среды в формировании признаков организма;

2) конкретные факторы, усиливающие или ослабляющие влияние внешней среды;

3) корреляцию признаков и функций.

Цитогенетический метод основан на микроскопическом исследовании хромосом, анализе кариотипа человека в норме и патологии. Изучение хромосомного набора проводят на метафазных пластинках лимфоцитов, фибробластов, культивируемых в искусственных условиях. Анализ хромосом проводят методом микроскопирования. Для идентификации хромосом проводят морфометрический анализ длины хромосомы и соотношение их плеч (центромерный индекс), затем проводят кариотипирование по Денверской классификации. Этот метод позволяет установить наследственные болезни человека, связанные с изменением числа и структуры хромосом, транслокациями, а также используются для построения генетических карт.

В 1969 г. Т. Касперсон разработал метод дифференцированного окрашивания хромосом, который позволил идентифицировать хромосомы по характеру распределения окрашиваемых сегментов. Разнородность ДНК в разных участках по длине хромосомы обуславливает разное окрашивание

сегментов (гетеро- и эухроматиновые участки). Этот метод позволяет выявлять анеуплоидии, хромосомные перестройки, транслокации, полиплоидии (трисомии по 13, 18, 21-й — аутосомам и их делеции). Делеции по 5-й хромосоме формируют синдром «кошачьего крика»; по 18-й — нарушение формирования скелета и умственную отсталость.

Если нарушения касаются половых хромосом, то применяется метод исследования полового хроматина. Половой хроматин (тельце Барра) – это спирализованная Х-хромосома, которая инактивируется у женского организма на 16-е сутки эмбрианального развития. Тельце Барра имеет дисковидную форму и обнаруживается в интерофазных клеточных ядрах млекопитающих и человека под ядерной мембраной. Половой хроматин может быть определен в любых тканях. Чаще всего исследуются эпителиальные клетки слизистой оболочки щеки (буккальный соскоб).

В кариотипе нормальной женщины имеются две Х-хромосомы, и одна из них образует тельце полового хроматина. Количество телец полового хроматина у человека и других млекопитающих на единицу меньше, чем число Х-хромосом особи. У женщины с кариотипом Х0, ядра клеток не содержат полового хроматина. При трисомии (ХХХ) образуется 2 тельца, т. е. с помощью полового хроматина можно определить количество половых хромосом в мазках крови. В ядрах нейтрофилоцитов тельца полового хроматина имеют вид барабанных палочек, отходящих от ядра лейкоцитов.

В норме у женщин хроматин-положительные ядра составляют 20–40 %, у мужчин — 1–3 %.

В буккальном эпителии можно определить и Y хроматин. Он представляет собой интенсивно светящийся большой хромоцентр, расположенный в любой точке ядра. В норме у лиц мужского пола 20–90 % ядер содержат Y-хроматин.

Биохимические методы используются для диагностики болезней обмена веществ, причиной которых является изменение активности определенных ферментов (генные мутации). С помощью этих методов обнаружено более 500 молекулярных болезней.

При различных типах заболеваний удается определить либо сам аномальный фермент, либо промежуточные продукты обмена.

Методы включают *несколько этапов:*

1) выявление на простых, доступных методиках (экспресс-методах), качественных реакциях продуктов обмена в моче, крови;

2) уточнение диагноза. Для этого используются точные хроматографические методы определения ферментов, аминокислот, углеводов и т. д.;

3) применение микробиологических тестов, основанных на том, что некоторые штаммы бактерий могут расти на средах, содержащих только определенные аминокислоты, углеводы. Если в крови или моче есть требуемое для бактерии вещество, то на таком приготовленном субстрате наблюдается активное размножение бактерий, чего не бывает у здорового человека.

Биохимическими методами выявляются гемоглобинопатии, болезни нарушения обмена аминокислот (фенилкентонурия, алкаптонурия), углеводов (сахарный диабет, галактоземия), липидов (амавротическая идиотия), меди (болезнь Коновалова-Вильсона), железа (гемохроматозы) и др.

Популяционно-статистический метод позволяет рассчитать частоту гетерозиготного носительства патологического гена в человеческих популяциях, распределение генных и хромосомных аномалий. Метод использует демографические и статистические данные, математическая обработка которых основана на законе Харди-Вайнберга.

Исследование частоты распределения генов имеет важное значение для анализа распространения наследственных болезней человека. Известно, что подавляющее число рецессивных аллелей представлено в гетерозиготном состоянии. Закон Харди-Вайнберга позволяет выявить частоту носительства патологического гена при помощи равенств:

1) $p + q = 1$, где p — частота встречаемости доминатного аллеля, q — частота рецессивного аллеля;

2) $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, где p^2 — частота встречаемости доминантных гомозигот в популяции, 2pq — частота гетерозигот, q^2 — частота рецессивных гомозигот.

Метод дерматоглифики. Дерматоглифика изучает наследственно-обусловленные рельефы кожи на пальцах, ладонях и подошв стоп. На этих частях тела имеются эпидермальные выступы — гребни, которые образуют сложные узоры. Рисунки кожных узоров строго индивидуальны и генетически обусловлены. Процесс образования папиллярного рельефа происходит в течение 3–6 месяцев внутриутробного развития. Механизм образования гребней связан с морфогенетическими взаимоотношениями между эпидермисом и нижележащими тканями.

Гены, обеспечивающие формирование узоров на подушечках пальцев, участвуют в регуляции насыщения жидкостью эпидермиса и дермы.

Ген А — обуславливает появление дуги на пальцевой подушечке, ген W — появление завитка, ген L — появление петли. Таким образом, выделяют 3 основных типа узоров на подушечках пальцев. Частота встречаемости узоров: дуги — у 6 %, петли — около 60 %, завитки — 34 %. Количественным показателем дерматоглифики является гребневой счет (число папиллярных линий между дельтой и центром узора; дельта — пункты сближения папиллярных линий, образующих фигуру в виде греческой буквы дельта Δ).

В среднем на одном пальце бывает 15–20 гребней, на 10-ти пальцах у мужчин — 144,98; для женщин — 127,23 гребней.

Ладонный рельеф (пальмоскопия) более сложный. В нем выявляют ряд полей подушечек и ладонных линий. У оснований II, III, IY, Y пальцев находятся пальцевые трирадиусы (a, в, c, d), у основания ладони – ладонный (t). Ладонный угол — a t d в норме не превышает 57°.

Кожные узоры наследственно обусловлены. Гребневой рельеф кожи наследуется полигенно.

На формирование дерматоглифических узоров могут оказывать некоторые повреждающие факторы на ранних стадиях эмбриогенеза (например, внутриутробное действие вируса краснухи дает отклонение в узорах, сходные с болезнью Дауна).

10.2 Генные болезни нарушения обмена веществ

Генные мутации у человека являются причинами многих форм наследственной патологии. Основные из них: генные болезни, врожденные пороки развития и заболевания с наследственной предрасположенностью.

Генные болезни проявляются наследственными дефектами обмена веществ — ферментопатиями.

Болезни с наследственным предрасположением отличаются от моногенных болезней тем, что для их проявления необходимо действие определенных факторов внешней среды.

Генные болезни обусловлены 2-мя видами изменений белковых продуктов. Первая группа болезней связана с качественным изменением белковых молекул, т. е. с наличием у больных аномальных белков (например, аномальные гемоглобины), что обусловлено мутациями структурных генов. Другая группа характеризуется количественными изменениями содержания белка в клетке, что связано с мутациями функциональных генов.

Вещества, накапливающиеся в результате изменения активности ферментов, либо сами оказываются токсическими, либо способствуют их образованию.

Общая частота генных болезней в популяции составляет 2–4 %. Описано и изучено более 3 тыс. наследственных болезней, обусловленных генными мутациями.

Генные болезни классифицируют по характеру метаболического дефекта: аминокислотного обмена, липидного, углеводного, стероидного, свертывающей системы крови, несовместимости матери и плода по антигенам групп крови (гемолитическая болезнь новорожденных), гемоглобинопатии, обмена металлов.

Болезни аминокислотного обмена. Наиболее часто встречающимися являются фенилкетонурия и альбинизм (рисунок 7).

Фенилкетонурия — аутосомно-рецессивное заболевание в РБ встречается 1:6000. Обусловлено наследственной недостаточностью фермента фенилаланингидроксилазы, превращающей фенилаланин (ФА) в тирозин. В случае отсутствия активности фермента, ФА не превращается в тирозин, а накапливается в сыворотке крови в больших количествах в виде фенилпировиноградной кислоты (ФПВК), которая выделяется с мочой и потом, имеющими характерный «мышиный» запах. ФПВК является нейротроп-

ным ядом, в результате у больных детей впоследствии развивается повышенная возбудимость и тонус мышц, судорожные эпилептиформные припадки, позже наблюдаются нарушения высшей нервной деятельности, умственная отсталость, микроцефалия. Заболевание проявляется после рождения. Для диагностики применяют тест с 10 %-ным раствором хлорида железа ($FeCl_3$), при добавлении которого в мочу появляется зеленое окрашивание. Эффективным методом лечения является диетотерапия — кормление ребенка пищей с низким содержанием фенилаланина. Лечение необходимо начинать с первых недель жизни и постоянно, в течение 7–10 лет, следить за содержанием ФА в крови. Мозг взрослого человека устойчив к высоким концентрациям ФПВК.

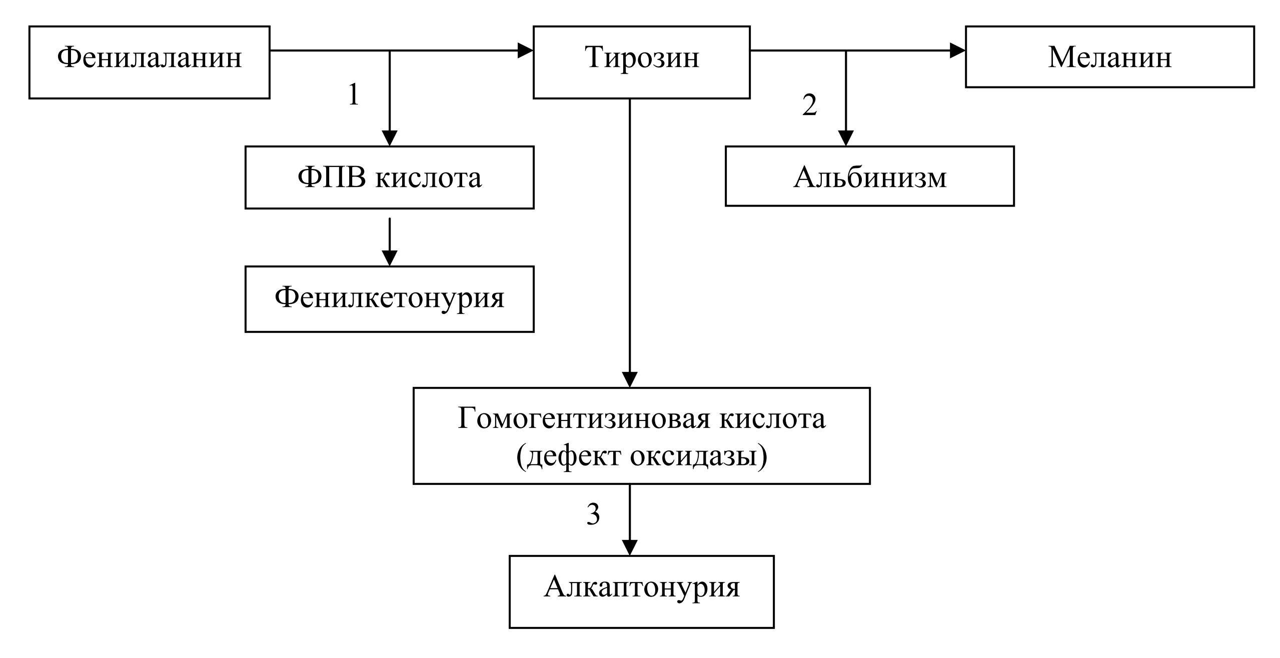


Рисунок 7 — Схема нарушений фенилаланинтирозинового обмена у человека

Альбинизм — аутосомно-рецессивное, с частотой 1:5000–1:25000. Обусловлено неспособностью меланоцитов образовывать меланин вследствие нарушения активности фермента тирозиназы. Наиболее распространенная форма глазо-кожная (кожа молочно-белая, очень светлые волосы, светло-серая или светло-голубая радужная оболочка глаз, красный зрачок, повышенная чувствительность к УФ-облучению).

Алкаптонурия — аутосомно-рецессивное, довольно редкое заболевание (3–5:1000000). Проявляется дефектом оксидазы, катализирующей превращение гомогентизиновой кислоты в ацетоуксусную и фумаровую. В результате гомогентизиновая кислота откладывается в соединительной ткани, наблюдается пигментация цвета охры (например, хряща-охроноз). *Диагностика:* потемнение подщелоченной мочи, а также появление оранжево-красного окрашивания при добавлении реактива Милана, содержащего ио-

ны ртути, что подтверждает наличие в моче тирозина. Клинические проявления — поражения позвоночника и суставов в возрасте 40 лет и старше.

Болезни углеводного обмена. Наиболее частыми дефектами являются неусвоение молочного сахара — галактоземия, неусвоение фруктозы — фруктоземия, пентозы — пентозурия, а также гликогенозы, сахарный диабет.

Сахарный диабет — аутосомно-рецессивное, широко распространенное (около 4–5 % гомозигот), пенетратность — 20 %. Общая частота заболевания — 1,2–1,3 %. Характеризуется повышенным содержанием сахара в крови. Диагностика основана на определении глюкозы в крови, моче, активности инсулина. Острый диабет развивается при недостаточном образовании инсулина β-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. Поздно развивающееся заболевание сопровождается тучностью и атеросклерозом, лечится препаратами сульфанилмочевины.

Галактоземия — частота заболевания 1:100 000. В основе заболевания — недостаточность фермента, расщепляющего галактозу и накопление ее в крови, в разных тканях, выделение ее с мочой. Позже происходит нарушение обмена углеводов в печени, почках, головном мозге, приводящее к снижению содержания глюкозы в крови, а в моче появляются аминокислоты (метионин, цистеин). Заболевание развивается после рождения при вскармливании молоком, с которым поступает лактоза — источник неметаболизируемой галактозы. Симптомами являются: желтуха новорожденного, понос, рвота, постепенное развитие умственной отсталости, общая дистрофия, катаракта. При анализе мочи обнаруживают галактозу и белок. Раннее лечение диетой обеспечивает нормальное развитие, отсутствие лечения — гибель в первые месяцы жизни от сопутствующих инфекций или печеночной недостаточности, у выживших развиваются катаракта и умственная отсталость.

Болезни нарушения обмена липидов. Болезни этой группы подразделяются на: сфинголипидозы и нарушения обмена липидов плазмы крови.

Все сфинголипидозы имеют аутосомно-рецессивный тип наследования (реже — сцепленный с Х-хромосомой). Это болезни внутриклеточного накопления сфинголипидов, обусловленные дефектом ферментов, катализирующих их расщепление. Например, инфантильная амавротическая семейная идиотия Тея-Сакса (частота 1:5000). Сфинголипиды являются важнейшими структурными компонентами клеточных мембран, в частности миелиновых оболочек нервных волокон, поэтому при нарушении миелиновых оболочек поражается серое и белое вещество головного мозга. Болезнь характеризуется прогрессирующими умственными и двигательными расстройствами вследствие изменений в головном мозге. Смерть наступает в 3–4 года.

Нарушение обмена липидов в плазме крови обусловлено нарушениями ферментов, участвующих в их метаболизме. Липиды плазмы представляют группу соединений, в основном жирных кислот, триглицеридов, холестерина и фосфолипидов. У больных часто развиваются ксантомы кожи,

прогрессирует атеросклероз. Реальная форма лечения — ограничение количества жирных кислот в продуктах питания.

Болезни стероидного обмена. Представлены *адреногенитальным синдромом,* который наследуется как аутосомно-рецессивное заболевание с частотой 1:5000–1:67000. У девочек заболевание проявляется в форме псевдогермафродитизма, а у мальчиков — преждевременной вирилизацией. Синдром обусловлен врожденной гиперплазией надпочечников и наследственным дефектом биосинтеза стероидных гормонов коры надпочечников из-за снижения активности ферментов синтеза гормонов. В моче обнаруживается большие количества андрогенных 17-кетостероидов. Исходный пол определяется по половому хроматину в клетках буккального эпителия.

Нарушение обмена пуринов. К таким заболеваниям относится подагра. Это аутосомно-доминантное заболевание с пенетратностью 20 % у мужчин и почти полным непроявлением у женщин. Болезнь развивается в пожилом возрасте в виде отложения уратов в тканях и возникновение воспалительных реакций. Примерно у 1–2 % людей имеется наследственно обусловленное асимптоматическое нарушение пуринового обмена, которое выражается в торможении обмена мочевой кислоты и повышении содержания ее в организме из-за ослабленного ее почечного выделения.

Болезни свертывающей системы крови. Они представлены гемофилиями А, В, С.

Гемофилия А — сцепленное с полом рецессивное заболевание. Обусловлено дефектом фактора 8 свертывания крови (антигемофильного глобулина). Ген расположен в длинном плече Х-хромосомы. Клинически проявляется на 2–3-м году жизни. Для него характерны множественные гематомы. Преобладают кровоизлияния в крупные суставы конечностей, подкожные и внутримышечные гематомы кровотечения при травмах, наличие крови в моче. Болеют лица мужского пола.

Гемофилия В — сцепленное с полом рецессивное заболевание. Обусловлено дефектом фактора 9 (плазменного компонента тромбопластина). Болеют лица мужского пола. Клинические проявления также как при гемофилии А. Встречается в 10 раз реже, чем первая.

Гемофилия С — аутосомно-доминантное, обусловленное резким изменением антигемофильного глобулина (фактора 8) и снижением активности фактора, необходимого для сохранения целостности стенок сосудов. Наблюдается умеренная склонность к кровотечениям.

Гемоглобинопатии — заболевания, связанные с нарушением структуры молекулы гемоглобина (Hb). Большую часть структурных вариантов Hb составляют замены отдельных аминокислот.

Наиболее известной формой аномалии гемоглобинов является *серповидно-клеточная анемия,* при которой в 6-м положении β-цепи гемоглобина глутаминовая кислота замещена валином (HbS). Это обуславливает по-

ниженную растворимость гемоглобина, и у гомозигот SS эритроциты приобретают серповидную форму, развивается хроническая гипоксия и анемия, приводящая к смерти за счет гемолиза эритроцитов. Способность HbS переносить кислород снижается. У гетерозигот Ss содержание гемоглобина S относительно невелико.

Талассемия вызывается мутацией глобинового гена, приводящей к уменьшенному содержанию глобинов или их полному отсутствию. В гомозиготном состоянии ген летален (выраженная гемолитическая анемия).

Болезни обмена металлов. К этой группе болезней относят *гепатолентикулярную дегенерацию (болезнь Вильсона).* Это аутосомно-рецессивное заболевание, для которого характерно накопление меди в тканях печени, мозга, почек, роговицы, повышенное выделение меди с мочой. В почечных канальцах нарушен транспорт аминокислот, глюкозы, мочевой кислоты и фосфата.

В результате генной мутации развивается дефицит фермента синтеза белка церруллоплазмина, который обеспечивает транспорт меди в организме. Ионы меди входят в состав многих ферментов митохондрий, участвующих в реакциях окисления. При недостатке церуллоплазмина повышается концентрация меди в крови и происходит накопление ее в тканях. Заболевание проявляется в школьном возрасте. Наблюдается увеличение печени, селезенки, с нарушением их функций, а функции также ЦНС, снижение количества форменных элементов крови. Затем развивается цирроз, поражение ЦНС, снижение интеллекта. Диагностика основана на определении концентрации церуллоплазмина в сыворотке крови.

Гемохроматоз — болезнь депонирования железа с ежедневным накоплением в количестве 2–4 мг. Избыточное отложение гемосидерина в печени, сердце и эндокринных железах. У мужчин проявляется циррозом печени, пигментированием кожи, сахарным диабетом после 35 лет. У женщин заболевание встречается редко. Наследование в основном доминантное.

10.3 Хромосомные болезни человека, обусловленные изменением структуры и числа аутосом и половых хромосом

Хромосомными болезнями называют комплексы множественных врожденных пороков развития, вызываемых числовыми (геномными) мутациями или структурными изменениями хромосом (хромосомными аберрациями). Они могут возникать на разных этапах развития организма. Если они возникают в гаметах родителей, то аномалии проявяться во всех клетках развивающегося организма (полный мутант). Если аномалия возникает в процессе эмбрионального развития при дроблении зиготы, кариотип плода будет мозаичным. Такая мозаика формируется следующим образом. В норме все бластомеры содержат одинаковый набор хромосом, идентичный зиготе. При нарушении расхождений хромосом в разные бластомеры попадает неодинаковое количество хромосом (один бластомер с моносомией, другой — с трисо-

мией). При последующем дроблении возникают 2 клеточные линии (клоны), сохранающие особенности аномального кариотипа. Клетки, берущие начало от нормальных бластомеров будут иметь неизменный кариотип. Такое явление называют генетическим мозаицизмом. Мозаичные организмы могут содержать несколько (2, 3, 4 и более) клеточных клонов с различными кариотипами. Мозаицизм может быть во всех либо в отдельных органах и системах. При незначительном количестве аномальных клеток фенотипические проявления могут не обнаруживаться.

С хромосомными болезнями рождаются 0,7 % всех младенцев. Отклонения числа половых хромосом и аутосом связаны с процессом нарушения мейоза. Большинство аномалий несовместимы с жизнью. Окончательный диагноз хромосомных болезней устанавливается цитогенетическим методом.

Болезни, вызванные изменениями числа аутосом

Трисомия по 21-й паре хромосом или ***синдром Дауна.*** Частота встречаемости 1:750. Цитогенетически синдром представлен простой трисомией (94 % случаев), транслокационной формой и мозаицизмом (4 и 0,2 %, соответственно). Для больных характерны уменьшенный размер черепа, плоский затылок, косоглазие, утолщенный язык, выступающий изо рта, недоразвитая нижняя челюсть, дефекты сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения. Характерна умственная отсталость, дебильность и идиотия. Средняя продолжительность жизни 25–36 лет.

Трисомия по 18-й аутосоме — синдром Эдвардса. Частота 1:7000. Так же как и при синдроме Дауна, такие дети рождаются у пожилых матерей (старше 45 лет). Фенотипические проявления: аномалии мозгового и лицевого черепа, пороки внутренних органов (сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения). Могут выживать до года.

Трисомия по 13-й аутосоме, синдром Патау. Частота 1:5000–1:7000. Ранняя смертность, в течение года погибает 90 % детей. Характерны пороки головного мозга и лица (волчья пасть, заячья губа), полидактилия, дефекты перегородок сердца, аномалии внутренних половых органов.

Болезни, вызванные изменениями числа половых хромосом

Изменения числа половых хромосом, вызывающие наследственные болезни человека, представлены трисомиями и моносомиями. Оба типа аномалий возникают при слиянии двух видов гамет — нормальной и патологической. Причиной таких аномалий является нерасхождение хромосом либо при одном, либо 2-х делениях мейоза в процессе гаметогенеза у одного из родителей, или при ранних митотических делениях зиготы.

Суммарная частота хромосомных аномалий составляет 2,6 на 1000 новорожденных. Характерной особенностью является мозаицизм. Всевоз-

можные сочетания различных клонов клеток обуславливают разные клинические симптомы.

Синдром Шерешевского-Тернера (44 + X0). Частота 1:2000–1:3000. При синдроме в ядрах соматических клеток организма отсутствует половой хроматин и имеется одна X-хромосома. Около 95 % зигот с хромосомным набором X0 погибают внутриутробно. В клетках отмечается мозаицизм и потеря частей половых хромосом. У 60 % больных отсутствует одна половая хромосома, у остальных — различные типы структурных перестроек X-хромосомы. Фенотипически наблюдается низкий рост, крыловидные складки на шее, деформация ушей, уменьшенный подбородок, недоразвитие первичных и вторичных половых признаков, бесплодие, отставание в развитии.

Синдром трисомии X (44 + XXX). Частота 1:800–1:1000. Фенотип женский. У больных недоразвиты первичные и вторичные половые признаки. Большинство плодовиты, но у некоторых могут быть нарушения функции яичников. Повышен риск заболевания шизофренией.

Синдром Клайнфельтера (44 + XXY; 44 + XXXY). Частота 1:400–1:500. Высокий рост, женский тип телосложения. Снижен интелект. Нарушение сперматогенеза, недоразвитие первичных и вторичных половых признаков.

Синдром XYY (44 + XYY). Один из вариантов полисомии половых хромосом у мужчин. Характерно: высокий рост (180–185 см), агрессивное поведение и олигофрения. Низкая и средняя норма умственного развития, наблюдается бесплодие. Описан впервые в 1962 г. у фенотипически здорового мужчины.

Хромосомные перестройки

Чаще всего встречаются делеции 5 и 18-й аутосомы. При делеции короткого плеча 5-й хромосомы описан (1963г) синдром «кошачьего крика». Резкое недоразвитие гортани, микроцефалия, умственная отсталость, мышечная гипотания. Делеции длинного и короткого плеч 18-й хромосомы сопровождаются нарушениями строения лица.

10.4 Понятие о болезнях с наследственной предрасположенностью

Различают моногенные болезни, при которых генетическое нарушение связано с мутацией в единичном локусе хромосомы, и полигенные – обусловленные совокупным действием мутаций в нескольких локусах хромосом. В последнем случае обычным является предрасположенность к заболеванию, сама болезнь является результатом взаимодействия генетических факторов и среды.

Наследственная патология проявляется в эмбриональном, постэмбриональном периоде, в зрелом и даже пожилом возрасте.

Необходимо различать понятия врожденные и наследственные заболевания. Иногда они совпадают, если наследственное заболевание бывает врожденным, однако в ряде случаев такого совпадения нет. Термин врож-

денное заболевание говорит лишь о времени проявления заболевания, а не о его причинах, которые могут быть как наследственными, так и нет. Например, пороки развития лицевого черепа (расщелины губы и неба), скелета рук (поли-, синдактилия), некоторые пороки сердца и внутренних органов, могут возникать как в случае мутации генов, так и в результате влияния вредных факторов среды в критические периоды развития органов. К таким факторам относятся гипоксия плода, авитаминозы, вирусные или паразитарные заболевания матери на ранних стадиях беременности (краснуха, токсоплазмоз). Такие копии наследственных пороков называют фенокопиями, и они не наследуются.

Одним из важных вопросов наследственной патологии является проблема индивидуальности. «Основное, подчас решающее значение из внутренних причин болезней являются факторы наследственной предрасположенности и индивидуальности» (И. В. Давыдовский).

Предрасположенность проявляется в изменении нормы реакции организма на действие факторов внешней среды. Например, у предрасположенных к диабету, изменена норма реакции на крахмал и сахар. Они вызывают расстройство умственного развития. При предрасположенности к пигментной ксеродерме – повышенная чувствительность к УФ лучам.

Генетическая индивидуальность проявляется во многих вариациях строения органов, физиологических функций и биохимических реакций (изменчивость по химическому составу тканей, разные типы экскреций, разная активность ферментов). Отсюда возникают различные реакции организмов на воздействие патогенных факторов. Воздействие факторов одной и той же интенсивности для одного организма является патогенным, для другого — безвредным. При любой патологии, в т. ч. наследственной, реакции организма обусловлены взаимодействием генетических факторов и среды.

Во многих случаях мутантный аллель обуславливает предрасположенность к болезни. Так, в случае подагры пенетрантность заболевания составляет 10–20 % у мужчин, проявление — к 30–50 годам. Развитию болезни способствует переедание, злоупотребление мясной пищей, виноградными винами, а также велико значение микроэлемента молибдена. При его повышенном содержании в почве заболевание среди населения возрастает (он входит в состав фермента, окисляющего ксантин, гипоксантин в мочевую кислоту).

Феномен предрасположения особенно характерен для полигенных болезней: атеросклероза, гипертонии, шизофрении и др. У людей, предрасположенных к наследственным гипертониям, заболевание развивается вследствие перенапряжений, конфликтных ситуаций, другие же люди под влиянием таких же факторов не болеют. Также развиваются наследственные патологии близорукости, дальнозоркости и др.

Наследственные заболевания делятся на 5 групп в зависимости от соотношения роли среды и генотипа (по В. В. Эфроимсону):

1. Болезни, проявляющиеся у людей только с определенным генотипом, независимо от внешних условий (хондродистрофия, гемофилия, пигментная ксеродерма и др.).

2. Болезни, проявляющиеся у людей с определенным генотипом, однако лишь при наличии определенных факторов среды (подагра).

3. Болезни, проявляющиеся у людей с разными генотипами, но частота и тяжесть зависят и от генотипа, и от среды (язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки).

4. Болезни, проявляющиеся при любом генотипе, но по тяжести и частоте зависящие в основном от генотипа (туберкулез).

5. Болезни, частота и тяжесть которых зависят от факторов внешней среды.

Такая классификация отражает проявление наследственных заболеваний от физиологического состояния организма и взаимодействия с факторами среды.

10.5 Медико-генетическое консультирование, его этапы

Наиболее эффективным подходом к профилактике наследственных болезней является медико-генетическое консультирование. Впервые такая консультация была организована в конце 20-х гг. XX в. крупнейшим русским генетиком и невропатологом С. Н. Давыденковым при Институте нервно-психиатрической профилактики в Москве.

Суть консультирования заключается в следующем:

1) определение прогноза рождения ребенка с наследственной болезнью;

2) объяснение вероятности этого события консультирующимся;

3) помощь семье в принятии решения.

Обычно в консультацию обращаются семьи, имеющие детей с наследственными заболеваниями, или есть риск наследственной патологии у будущего потомства. Появление таких признаков предполагается в связи с наличием заболеваний у родственников, кровнородственных браков, возраста родителей старше 35–40 лет, облучением и другими причинами. Врач-генетик способствует постановке диагноза, используя специальные генетические методы.

Эффективность консультации зависит от:

1) точности диагноза;

2) точности расчета генетического риска;

3) уровня понимания значения генетического консультирования.

Консультирование включает 3 этапа:

Первый этап начинается с уточнения диагноза наследственного заболевания. В зависимости от точности диагноза выделяют 3 группы лиц:

1) у которых имеются подозрения на наследственное заболевание;

2) с установленным диагнозом, однако, он вызывает сомнение;

3) с правильным диагнозом.

Второй этап направлен на определение прогноза рождения ребенка с наследственной болезнью. Для этого формулируется генетическая задача (строится родословная для определения типа наследования и составляется схема скрещивания) или применяется метод антенатальной диагностики.

Генетический риск определяется 2-мя способами:

1) путем теоретических расчетов генетических закономерностей;

2) с помощью эмпирических данных для заболеваний с неясным механизмом.

Третий этап консультирования является заключительным. После постановки диагноза у пробанда, обследования родственников и решения генетической задачи по определению генетического риска, составляется заключение. Принято считать генетический риск до 5 % низким, до 20 % — средним и выше 20 % — высоким. Генетический риск средней степени расценивается как противопоказание к зачатию или беременности. При объяснении генетического риска в каждом случае должна указываться общепопуляционная частота рождения детей с аномалиями, составляющая не менее 4–5 %. Врач должен провести так консультацию, чтобы обратившиеся сами осознанно приняли решение, подсказанное в консультации.

Болезни, поддающиеся лечению (аномалии цветового зрения, атеросклероз), не являются противопоказанием к деторождению.

Рекомендации о деторождении имеют большое значение при:

1) при летальных заболеваниях;

2) при неизлечимых аутосомных и сцепленных с полом доминантных и рецессивных болезнях;

3) при хромосомных болезнях;

4) при психических болезнях;

5) кровнородственных браках.

10.6 Пренатальные методы выявления наследственной патологии

Пренатальная диагностика связана с задачами предупреждения рождения ребенка с патологией, не поддающейся лечению. На современном уровне развития такой диагностики можно установить диагноз всех хромосомных болезней, большинства врожденных пороков развития, энзимопатий, при которых известен биохимический дефект. Часть из них можно установить практически в любом сроке беременности (хромосомные болезни), часть — после 12-й недели (пороки конечностей, атрезии, анэнцефалии), часть — только во 2-й половине беременности (пороки сердца, почек).

Показания для пренатальной диагностики:

1) наличие в семье точно установленного наследственного заболевания;

2) возраст матери старше 37 лет;

3) носительство матерью гена X-сцепленного рецессивного заболевания;

4) наличие в анамнезе у беременных спонтанных абортов в ранние сроки беременности, мертворождений, детей с пороками развития и хромосомной патологией;

5) наличие структурных перестроек хромосом у одного из родителей;

6) гетерозиготность обоих родителей по одной паре аллелей при патологии с аутосомно-рецессивным типом наследования;

7) беременные из зоны повышенного радиационного фона.

Методы пренатальной диагностики можно разделить на физические и химические. К физическим относятся: рентгено- и фетография, ультразвуковое сканирование (ультрасонография, эхография) и фетоскопия. ***Рентгенография*** позволяет диагностировать анэнцефалию, спинно-мозговые грыжи, гидроцефалию.

Фетоскопия — осмотр плода фиброоптическим эндоскопом, введенным в амниотическую полость через брюшную стенку матки. Метод позволяет осмотреть плод, пуповину, плаценту, произвести биопсию. Сопровождается высоким риском прерывания беременности, имеет ограниченное применение.

Метод ***ультрасонография*** — это использование ультразвука для получения изображения плода и его оболочек. Метод безопасен, продолжительность исследования не ограничена. Высокочастотные звуковые волны проникают через ткани организма и отражаются от границ сред с различными акустическими свойствами. Ультразвук не проникает через костную ткань и полые органы, заполненные воздухом. Начиная с 5-й недели беременности можно получить изображение оболочек эмбриона, а с 7-й недели — и его самого. К концу 6-й недели регистрируется сердечная деятельность. В первые 2 месяца исследования выявляется жизнеспособность плода, аномалии не обнаруживаются. На 2-м триместре (12-20-я неделя) возможна диагностика близнецовой беременности, локализация плаценты, анэнцефалии, дефектов костной системы, невральной трубки, желудочно-кишечного тракта.

К биологическим методам относятся: амниоцентез, хорионбиопсия и методы определения альфа-фетопротеина.

Хорионбиопсия — взятие эпителия ворсинок хориона для исследования. Проводится на 8–10-й неделе беременности. Полученную ткань используют для цитогенетических и биохимических исследований и анализа ДНК. Выявляются все виды мутаций (генные, хромосомные, геномные).

Амниоцентез — получение амниотической жидкости с клетками плода для последующего анализа. Пункцию проводят на 15–17-й неделе беременности через брюшную стенку под контролем ультразвукового обследования. Жидкость используют для биохимических исследований, а клетки — для анализа ДНК, цитогенетического анализа и выявления полового хроматина. Диагностируются все хромосомные болезни, более 60 болезней обмена веществ, гемоглобинопатии, иммунодефицитные состояния.

Методы определения *альфа-фетопротеина* (АФП) в амниотической жидкости и сыворотке крови беременной женщины позволяет диагностировать некоторые серьезные пороки развития плода (открытые дефекты нервной трубки, анэнцефалию, врожденные дефекты кожи), при которых его содержание значительно повышается. В случаях хромосомных болезней, напротив, концентрация АФП снижается. Повышение его содержания обусловлено поступлением этого белка из сыворотки крови плода через плаценту. АФП продуцируется только клетками плода. Тест информативен на 16–18-й неделе беременности. Уровень АФП определяют радиоиммунологическим и иммуноферментным методами с использованием диагностических наборов. АФП обнаруживается в амниотической жидкости уже на 6-й неделе беременности и составляет 1,5 мкг/мл; наиболее высокая концентрация — на 12–14-й неделе беременности — 30 мкг/мл, на 20-й неделе резко снижается до 10 мкг/мл. На 16–18-й неделе — 31–44 мкг/мл.

В настоящее время известны ***непрямые*** и ***прямые методы*** пренатальной диагностики. При непрямых методах исследуют беременную (акушерско-гинекологические методы, сыворотку крови на альфа-фетопротеин). При прямых методах исследуют плод. Существуют прямые методы без хирургического вмешательства, например, ультрасонография и прямые — с нарушением целостности тканей — хорионбиопсия, амниоцентез и фетоскопия.

ГЛАВА 11
РАЗМНОЖЕНИЕ ОРГАНИЗМОВ

11.1 Размножение — универсальное свойство живого, обеспечивающее материальную непрерывность в ряду поколений. Эволюция способов размножения

Размножение — способность организмов к самовоспроизведению. Свойства организмов производить потомство. Это является условием существования вида, в основе которого — передача генетического материала. Эволюция размножения шла, как правило, в направлении от бесполого к половому размножению, от изогамии к оогамии, от участия всех клеток в размножении к формированию половых клеток и от наружного оплодотворения к внутреннему с внутриутробным развитием и заботой о потомстве. В ходе эволюции у разных групп организмов сформировались разные пути и стратегии размножения, и тот факт, что эти группы выжили и существуют, доказывает эффективность разных способов осуществления данного процесса. Все разнообразие способов размножения можно разделить на 2 основных типа: бесполое и половое размножение.

11.2 Бесполое размножение, его виды и биологическое значение

При ***бесполом размножении*** участвует одна особь; образуются особи генетически идентичные исходной родительской; половые клетки не образуются. Бесполое размножение усиливает роль стабилизирующего естественного отбора, обеспечивает сохранение приспособленности в изменяющихся условиях обитания.

Встречается два вида бесполого размножения: вегетативное и спорообразование (таблица 12). Частным случаем является полиэмбриония у позвоночных — бесполое размножение на ранних стадиях эмбрионального развития. Впервые описано И. И. Мечниковым на примере расщепления бластул у медузы и развитие из каждого агрегата клеток целого организма. У человека примером полиэмбрионии является развитие однояйцевых близнецов.

Таблица 12 — Виды бесполого размножения на организменном уровне

Вегетативное	Спорообразование
Размножение группой соматических клеток. 1. Простое деление надвое: у прокариот, и одноклеточных эукариот. 2. Шизогония (эндогония): у одноклеточных жгутиковых и споровиков. 3. Почкование: у одноклеточных — дрожжей; у многоклеточных — гидры. 4. Фрагментация: у многоклеточных червей. 5. Полиэмбриония. 6. Вегетативными органами: стеблевыми и корневыми почками, луковицами, клубнями. Упорядоченное деление: равномерный, продольный и поперечный амитоз у морской звезды и кольчатых червей	Спора — специализированная клетка с гаплоидным набором хромосом. Образуется мейозом, реже — митозом на материнском растении спорофите в спорангиях. Встречается у простейших эукариот, водорослей, грибов, мхов, папоротников, хвощей и плаунов

11.3 Половое размножение, его виды и преимущества над бесполым размножением

Эволюционно половому размножению предшествовал половой процесс — конъюгация. Конъюгация обеспечивает обмен генетической информации без увеличения количества особей. Встречается у простейших, эукариот, водорослей и бактерий.

Половое размножение — возникновение и развитие потомства из оплодотворенной яйцеклетки — зиготы (таблица 13). В ходе исторического развития половое размножение организмов стало доминирующим в растительном и животном мире. Оно имеет ряд *преимуществ*:

1. Высокий коэффициент размножения.

2. Обновление генетического материала. Источник наследственной изменчивости. Успех в борьбе за существование.

3. Большие адаптивные способности дочерних особей.

Половое размножение характеризуется *следующими особенностями*:

1. Участвуют 2 особи.

2. Источником образования новых организмов служат специальные клетки — гаметы, обладающие половой дифференцировкой.

3. Для образования нового организма необходимо слияние 2-х половых клеток. Достаточно одной клетки от каждого родителя.

Нерегулярные типы полового размножения (таблица 13):

1. *Партеногенез* — развитие зародыша из неоплодотворенной яйцеклетки. Встречается у низших ракообразных, коловраток, пчел, ос. Различают соматический или диплоидный и генеративный или гаплоидный партеногенез. При соматическом — яйцеклетка или не претерпевает редукционного деления, или 2 гаплоидных ядра сливаются вместе, восстанавливая диплоидный набор хромосом. При генеративном — зародыш развивается из гаплоидной яйцеклетки. Так, у медоносной пчелы трутни развиваются из неоплодотворенных гаплоидных яиц. У ос, муравьев при партеногенезе диплоидный набор восстанавливается в соматических клетках за счет эндомитоза.

Таблица 11 — Типы полового размножения у эукариот

С оплодотворением яйцеклетки	Без оплодотворения яйцеклетки — нерегулярные типы
Копуляция: — изо-, гетерогамия — у одноклеточных; — оогамия — у многоклеточных	Партеногенез: — гиногенез; — андрогенез

2. *Гиногенез* — вид полового размножения, при котором участвуют сперматозоиды как стимуляторы развития яйцеклетки, но оплодотворения (кариогамии) в этом случае не происходит. Развитие зародыша осуществляется за счет женского ядра. Наблюдается у круглых червей, у живородящей рыбки *Molinesia*. Ядро сперматозоида разрушается и теряет способность к кариогамии, но сохраняет способность к активации яйца. Потомство получает генетическую информацию от матери.

3. Андрогенез — вид размножения, при котором происходит развитие яйца за счет мужского ядра и материнской цитоплазмы. Гаплоидный зародыш характеризуется низкой жизнеспособностью, которая нормализуется при восстановлении диплоидного набора хромосом. При полиспермии возможно слияние 2-х отцовских пронуклеусов и образование диплоидного ядра, как у тутового шелкопряда.

11.4 Гаметогенез. Особенности овогенеза и сперматогенеза у человека, его гормональная регуляция

Процесс образования половых клеток называется ***гаметогенезом.*** Этот процесс протекает в половых железах (семенниках и яичниках) и

подразделяется на с***перматогенез*** — образование сперматозоидов и ***оогенез*** — образование яйцеклеток.

Сперматогенез проходит в извитых семенных канальцах семенников и включает *4 фазы* (таблица 14):

1) размножения;
2) роста;
3) созревания;
4) формирования.

Фаза размножения: многократный митоз сперматогоний.

Фаза роста: клетки утрачивают способность к митозу и увеличиваются в размере. Теперь они называются сперматоциты I порядка, которые вступают в длительную (около 3-х недель) профазу 1-го деления мейоза.

Таблица 14 — Этапы сперматогенеза

Зоны половой железы	Этапы
1. Размножения	Сперматогонии (2n 4C)
2. Роста	Сперматоциты I (2n 4C)
3. Созревания: — мейоз I; — мейоз II	 Сперматоциты II (1n 2C) Сперматиды (1n 1C)
4. Формирования	Сперматозоиды

Фаза созревания включает 2 последовательных деления мейоза: в результате 1-го (редукционного) деления из сперматоцитов I порядка образуются гаплоидные сперматоциты II порядка (1n 2 хроматиды 2C). Они имеют меньшие размеры, чем сперматоциты I порядка и располагаются ближе к просвету канальца. Второе деление мейоза (эквационное) приводит к образованию 4-х сперматид — сравнительно мелких клеток с гаплоидным набором ДНК (1n 1 хроматида 1C).

Фаза формирования заключается в преобразовании сперматид в сперматозоиды. Хроматин в ядре уплотняется, размеры ядра уменьшаются. Комплекс Гольджи преобразуется в акросому, содержащую литические ферменты, необходимые для расщепления оболочек яйцеклетки. Акросома прилежит к ядру и постепенно распластывается над ним в виде шапочки. Центриоли перемещаются к противоположному полюсу клетки. Из дистальной центриоли формируется жгутик, который затем становится осевой нитью развивающегося сперматозоида. Избыток цитоплазмы сбрасывается в просвет канальца и фагоцитируется клетками Сертоли.

Сперматогенез у человека осуществляется на протяжении всего периода половой зрелости в извитых семенных канальцах. Развитие сперматозоида длится 72–75 суток.

Оогенез — совокупность последовательных процессов развития женской половой клетки. Оогенез включает периоды размножения, роста и со-

зревания (таблица 15). В период размножения путем митозов увеличивается число диплоидных половых клеток — оогоний; после прекращения митозов и репликации ДНК в премейотической интерфазе они вступают в профазу мейоза, совпадающую с периодом роста клеток, называемых ооцитами I порядка. В начале периода роста (фаза медленного роста) ооцит увеличивается незначительно, в его ядре происходят конъюгация гомологичных хромосом и кроссинговер. В цитоплазме увеличивается количество органоидов. Эта фаза у человека длится годами. В фазе быстрого роста объем ооцитов увеличивается в сотни и более раз в основном за счет накопления рибосом и желтка. В период созревания происходит 2 деления мейоза. В результате 1-го деления образуется ооцит II порядка и редукционное тельце. К концу периода созревания ооциты приобретают способность оплодотворяться, а дальнейшее деление их ядер блокируется. Мейоз завершается в процессе оплодотворения образованием одной яйцеклетки и выделением 3-х редукционных телец. Последние в дальнейшем дегенерируют.

Таблица 15 — Этапы оогенеза

Зоны половой железы	Этапы
1. Размножения	Оогонии (2n 4C)
2. Роста	Ооцит I (2n 4C)
3. Созревания: — мейоз I; — мейоз II	 Ооциты II + полярное тельце (1n 2C) Яйцеклетка + 3 полярных тельца (1n 1C)

Отличия оогенеза от сперматогенеза:

1. Период размножения оогониев заканчивается к моменту рождения.

2. Период роста при оогенезе длиннее, чем при сперматогенезе и имеет период медленного роста, когда происходит увеличение размеров ядра и цитоплазмы, и период быстрого роста — накопление желточных включений.

3. При оогенезе из одного ооцита I образуется одна полноценная половая клетка, при сперматогенезе из сперматоцита I — четыре.

4. Фаза формирования характерна только для сперматогенеза. Формирование яйцеклетки происходит в период оплодотворения.

У человека яйцеклетки и сперматозоиды развиваются из первичных половых клеток, которые образуются во внезародышевой мезодерме. Первичные половые клетки впоследствии мигрируют к месту своей окончательной локализации – в бисексуальную гонаду. У многих животных участки цитоплазмы, ответственные за выделение первичных половых клеток, отличаются пигментацией или гранулами. Это половые детерминанты. Половая цитоплазма сосредотачивается на вегетативном полюсе клетки.

Специфические признаки женского пола (развитие яичника) становятся заметны в конце 8-й недели. К концу 3-го месяца внутриутробного развития в глубине гонад образуются ооциты (профаза 1). К 7-му месяцу бы-

стрые темпы приобретет дифференцировка яичника. К 9-му месяцу в яичнике имеется 200–400 тыс. ооцитов.

При овогенезе митотическое деление первичных женских половых клеток (оогониев) прекращается к 5-му месяцу внутриутробного развития. Количество их достигает почти 7 млн. Оогонии в процессе своего развития превращается в ооциты I порядка. Дальнейшее внутриутробное размножение оогониев прекращается. Поэтому к моменту рождения у девочки в яичнике содержится уже около 2 млн ооцитов в первичных фолликулах. Однако, среди них происходит интенсивный процесс атрезии. Поэтому, к началу половой зрелости в яичнике женщины остается около 400-500 тыс., способных к дальнейшему развитию ооцитов.

Образование первичных фолликулов завершается к концу 3-го месяца внутриутробного развития, когда фолликулярные клетки полностью покрывают ооцит. К моменту завершения образования первичного фолликула ооциты находятся на стадии мейоза I, на стадии диктиотены (фаза диплотены). С этого момента наступает длительный перерыв в дальнейшем их развитии. Остановка деления ооцитов I сохраняется до наступления половой зрелости.

Незадолго до овуляции прерывается 1-я остановка на стадии диплотены 1-го деления мейоза. Деление быстро завершается образованием ооцита II порядка и одного, так называемого, редукционного тельца. Овулированный ооцит называется ооцитом II порядка. После овулирования в ооците начинается 2-е деление мейоза, которое длится до метафазы II. Если оплодотворение произошло, то практически одновременно с ним завершается и 2-я фаза мейоза. В результате образуется яйцеклетка. Если в течение 48 часов после овуляции оплодотворение не произошло, то овулированное яйцо (ооцит II) погибает.

Ежемесячно в яичнике созревает 1 фолликул, внутри которого находится способная к оплодотворению гамета. Созревание фолликула имеет несколько стадий. Вначале ооциты I порядка окружаются слоем клеток, и формируется первичный фолликул. Далее в период до полового созревания фолликулы увеличиваются в размерах за счет роста ооцита, формирования прозрачной зоны и лучистого венца. Затем вторичный фолликул растет, превращается в третичный или зрелый, содержащий ооцит II порядка. Всего за детородный период у женщины созревает 400–800 фолликулов.

После созревания овариального фолликула его стенки разрываются, и ооцит II попадает в полость тела. Воронка яйцевода (фаллопиевы трубы) располагаются возле яичника. Реснички обеспечивают передвижение яйца по яйцеводу, где происходит оплодотворение. После овуляции разрушенный овариальный фолликул сокращается и в результате деления фолликулярных клеток образуется «желтое тело», заполняющее полость пузырька. Если оплодотворение не происходит, оно дегенерирует, а в другом участке яичника начинают расти новые фолликулы. При наступлении беременно-

сти «желтое тело» сохраняется, а новые фолликулы образуются после родов. В течение ювенильного и зрелого периодов онтогенеза ооциты в яичниках находятся в профазе I (стадия диплотены: хромосомы в них в виде ламповых щеток, интенсивный синтез РНК на определенных генах). Блок профазы 1 периодически снимается с ооцитов, завершается мейоз I и наступает мейоз II. При оплодотворении, через 24 часа, мейоз II завершается, а еще через 10 часов образуется синкарион и идет синкариогамия.

Блокировка имеет адаптивный характер. Конъюгация и кроссинговер в мейозе находятся под защитой материнского организма, что гарантирует меньшее количество аномалий зародыша. В постэмбриональный период организм подвержен разнообразным воздействиям окружающей среды, что увеличивает частоту образования аномальных гамет.

Рост фолликулов, их овуляция — гормонально зависимые процессы, которые регулируются 3-мя гонадотропными гормонами гипофиза: фолликулостимулирующим (ФСГ), лютеинизирующим (ЛГ), лютеотропным (ЛТГ), гормонами яичника — эстрогенами и прогестероном. Под влиянием ФСГ происходит развитие и созревание фолликулов в яичнике. При совместном действии ФСГ и ЛГ происходит разрыв зрелого фолликула, овуляция, образование «желтого тела». После овуляции ЛГ способствует выработке в яичнике «желтым телом» гормона прогестерона.

Секреция ЛГ и ФСГ гипофизом регулируется нейрогуморальной активностью гипоталамуса, вырабатывающего нейрогормоны: вазопрессин, окситоцин. Эти центры, в свою очередь, находятся под влиянием гормонов яичника — эстрогенов. Они влияют на развитие вторичных половых признаков, на обмен веществ (усиливают диссимиляцию белков) и теплорегуляцию. Кроме того, яичники вырабатывают и андрогены — мужские половые гормоны. Последние образуются также и в коре надпочечников.

Специфические признаки мужского пола, развитие семенника наблюдаются в конце 7-й недели внутриутробного развития.

Мужская половая железа — семенник состоит из семенных канальцев, окруженных соединительной и рыхлой интерстициальной тканью, продуцирующей гормоны.

Сперматогенез — это процесс превращения первичных половых клеток — сперматогониев в сперматозоиды в семенниках. Процесс происходит в семенных канальцах мужских половых желез. Сперматогонии располагаются у наружной стенки семенных канальцев. Они в определенный момент начинают расти и перемещаться от периферии к центру канальцев, переходя к митотическому делению, в результате чего образуются сперматогонии. Сперматогонии растут и после многочисленных митотических делений образуют сперматоциты, переходящие к мейозу, 2 последовательных деления которого завершается образованием полноценных клеток — сперматид, дифференцирующихся в сперматозоиды. Два последовательных деления мейоза называют часто делением созревания.

У человека 1-е деление мейоза продолжается несколько недель, 2-е — 8 часов. Во время 2-го деления сперматоциты II порядка дают четыре незрелые гаплоидные (1n1c) половые клетки — сперматиды. В зоне формирования они становятся сперматозоидами.

Сперматогенез осуществляется на протяжении всего периода половой зрелости мужской особи. Полное созревание клетки составляет 72 суток.

Функции семенников регулируются эндокринными железами и гипофизом. Основным мужским половым гормоном, вырабатываемым в клетках Лейдига семенников, является тестостерон. Под влиянием мужских половых гормонов усиливается образование и распад белка в организме, что ведет к развитию мускулатуры, костной ткани, размеров тела.

11.5 Морфофункциональная характеристика зрелых гамет у человека

Яйцеклетка — овальная, крупная, малоподвижная или неподвижная. У большинства животных отсутствует центросома и не способна к самостоятельному делению. По содержанию и распределению желтка различают несколько типов яйцеклеток (таблица 15).

Таблица 14 — Типы яйцеклеток

<table>
<tr><th>Изолецитальные</th><th>Полилецитальные</th></tr>
<tr><td>Первичноизолецитальные</td><td>Центролецитальные</td></tr>
<tr><td>Вторичноизолецитальные</td><td rowspan="2">Телолецитальные (умеренно- и резкотелолецитальные)</td></tr>
<tr><td>Алецитальные</td></tr>
</table>

Распределение желтка определяет пространственную организацию зародыша. ***Изолецитальные*** яйцеклетки характеризуются небольшим количеством равномерно распределенного желтка, например, у ланцетника. ***Полилецитальные*** — с умеренным (амфибии) и чрезмерным содержанием желтка (рептилии, птицы). ***Телолецитальные*** яйца характеризуются неравномерным распределением желтка и формированием полюсов: ***анимального***, на котором нет желтка, ***вегетативного*** — с желтком. ***Центролецитальные*** — характеризуются большим количеством равномерно распределенного желтка в центре яйца и характерны для членистоногих.

Яйцеклетка образует *3 типа защитных оболочек*:

1. ***Первичная*** — желточная, продукт жизнедеятельности ооцита или яйцеклетки, находится в контакте с цитоплазмой. У человека она входит в состав плотной оболочки, образуя ее внутреннюю часть. Наружная ее зона образуется фолликулярными клетками и является вторичной (лучистый венец).

2. ***Вторичная*** — формируется как производное фолликулярных клеток (их выделение), окружающих ооцит (клетки зернистого слоя). У насе-

комых — хорион, у человека — лучистый венец. Плотная оболочка пронизана микроворсинками яйца изнутри, а снаружи — микроворсинками фолликулярных клеток. Таким образом у человека образуется лучистый венец и блестящая зона.

3. ***Третичная*** — образуется после оплодотворения за счет выделения желез или слизистого эпителия половых путей по мере прохождения по яйцеводу самки. Это студенистые оболочки яиц амфибий, белковые, подскорлуповые и скорлуповые у птиц.

В ходе оплодотворения сперматозоид преодолевает вторичную и первичную оболочки.

Сперматозоид. Гамета мелкая, подвижная. Имеет части: головку, шейку, среднюю часть и хвост. Головка состоит из акросомы и ядра. Акросома формируется из элементов комплекса Гольджи сперматиды. Акросома обеспечивает проникновение сперматозоидов в яйцеклетку и активацию последней с помощью фермента гиалуронидазы.

Ядро сперматозоида содержит компактно упакованные дезоксинуклеопротеиды. Такая упаковка гаплоидного набора хромосом связана с белками протаминами. Ее значение — почти полная инактивация генетического материала.

В шейке имеются проксимальная и дистальная центриоли, расположенные под прямым углом. Проксимальная — участвует в образовании веретена деления оплодотворенного яйца, а из дистальной — образуется осевая нить хвоста.

В средней части сконцентрированы митохондрии, образующие компактное скопление — митохондриальную спираль. Эта часть обеспечивает энергетическую и метаболическую активность сперматозоида.

Основа хвоста — осевая нить, окруженная небольшим количеством цитоплазмы и клеточной мембраной.

Жизнеспособность сперматозоида зависит от концентрации спермы (густая взвесь), концентрации водородных ионов (в щелочной среде наибольшая активность) и температуры.

11.6 Оплодотворение, его фазы, биологическая сущность

Процессу оплодотворения (слияние ядер мужской и женской гамет) предшествует осеменение. ***Осеменение*** — процессы, обуславливающие встречу сперматозоида и яйцеклетки. Взаимодействие гамет обеспечивается выделением особых веществ — ***гамонов*** (гиногамонов и андрогамонов). Гиногамон I стимулирует подвижность сперматозоида. Гиногамон II блокирует двигательную активность сперматозоидов и способствует их фиксации на оболочке яйцеклетки. Андрогамон I тормозит движение сперматозоидов, что предохраняет их от преждевременной растраты энергии. Андрогамон II способствует растворению оболочки яйцеклетки.

Существует 2 способа осеменения: наружное и внутреннее. У некоторых животных наблюдается кожное осеменение, которое является переходной формой. Это характерно для немертин, пиявок.

Этапы оплодотворения:

1) сближение гамет, акросомная реакция и проникновение сперматозоида;

2) активация яйца, его синтетических процессов;

3) слияние гамет (сингамия).

Наружная фаза. *Сближение* гамет относится к наружной фазе. Женские и мужские гаметы выделяют специфические соединения, которые называются гамонами. Яйцеклетками продуцируются гиногамоны I и II, сперматозоидами — андрогамоны I и II. Гиногамоны I активизируют движение сперматозоидов и обеспечивают контакт с яйцом, а андрогамоны II растворяют оболочку яйца.

Период жизнеспособности яйцеклеток у млекопитающих — от нескольких минут до 24 часов и более. Он зависит от внутренних и внешних условий. Жизнеспособность сперматозоидов 96 часов. Способность к оплодотворению сохраняется 24–48 часов.

В момент контакта сперматозоида с наружной оболочкой яйца начинается акросомная реакция. Из акросомы выделяется фермент гиалуронидаза. В месте контакта сперматозоида с плазматической мембраной яйца образуется выпячивание или бугорок оплодотворения. Бугорок оплодотворения способствует втягиванию сперматозоида внутрь яйца. Мембраны гамет сливаются. Слияние мужских и женских половых клеток называется ***сингамия.*** В ряде случаев (у млекопитающих) сперматозоид проникает в яйцо без активного участия бугорка оплодотворения. Ядро и центриоль сперматозоида переходят в цитоплазму яйца, что способствует завершению мейоза II в ооците.

Внутренняя фаза. Характеризуется кортикальной реакцией со стороны яйцеклетки. Происходит отслойка желточной оболочки, которая затвердевает и называется оболочкой оплодотворения. В момент завершения мейоза формируется мужской и женский пронуклеусы. Оба пронуклеуса сливаются. Слияние ядер гамет — ***синкариогамия*** составляет сущность процесса оплодотворения, в результате чего образуется зигота.

11.7 Современная репродуктивная стратегия человека

Современная репродуктивная стратегия человека включает в себя:

1. Пренатальную диагностику наследственных заболеваний;

2. Использование методов преодоления бесплодия:

— искусственное оплодотворение;

— оплодотворение яйцеклетки в пробирке;

— трансплантация эмбрионов с использованием «суррогатного материнства»;

— донорство яйцеклеток и эмбрионов.

ГЛАВА 12
ОСНОВЫ ОНТОГЕНЕЗА

12.1 Онтогенез, его типы и периоды

Онтогенез (от греч. *ontos* — «существо», *genesis* — «развитие») — полный цикл индивидуального развития каждой особи, в основе которого лежит реализация наследственной информации на всех стадиях существования в определенных условиях внешней среды. Он начинается образованием зиготы и заканчивается смертью особи. Онтогенез обусловлен длительным процессом филогенетического развития каждого вида. Взаимная связь индивидуального и исторического развития отражена в биогенетическом законе (Ч. Дарвин, Ф. Мюллер, Э. Геккель), а позднее — в учении А. Н. Северцова о филэмбриогенезах.

Первые сведения о строении зародышей человека и животных были получены еще учеными древности — Аристотелем и Гиппократом. Но систематическое изучение эмбрионального развития началось в XVII в. после описания Уильямом Гарвеем (1578–1657) и Марчело Мальпиги (1628–1694) строения зародышей некоторых животных и птиц.

Развитие учения об онтогенезе включает 3 периода: преформизм, эпигенез, современное представление о развитии зародыша.

Преформизм. Гиппократ полагал, что в яйцеклетке или в теле матери должен находиться маленький, полностью сформированный организм. Эти убеждения позже легли в учение, с метафизическими представлениями о том, что в процессе развития имеются только количественные изменения (рост), и нет качественных изменений (возникновение нового). Преформисты, считавшие, что зародыш преформирован в яйце, получили название *овистов* (от лат. *ovum* — «яйцо»). Преформистов, считавших, что зародыш заложен в мужской гамете, называли анималькулистами (от лат. *animalculum* — «маленькое животное»).

Преформист Ш. Бонне (1720–1790), стремившийся согласовать данные науки и религии, выступил с «теорией вложения». По его представлению, в яичниках «созданной богом первородной женщины Евы» находились все последующие поколения людей, последовательно вложенные друг в друга.

Эпигенез. Противоположные взгляды, согласно которым организм развивается из бесструктурной, гомогенной массы, впервые высказанные Аристотелем. Развитие эпигенетических воззрений связано с работами Каспара Вольфа (1733–1794). Эмбриологические исследования развивающегося зародыша курицы убедили его, что в яйце нет преформированных частей будущего организма, а яйцо первоначально представляет собой однородную массу. В 1828 г. исследованиями Карла Бэра (1792–1876) была показана несостоятельность, как преформизма, так и чистого эпиге-

неза. К. Бэр установил, что содержимое яйцеклетки неоднородно и степень структурированности увеличивается по мере развития зародыша в оплодотворенном яйце.

Современное понимание развития зародыша отвергает взгляды как преформистов, так и эпигенетиков. Представление, что развитие — это простое развертывание предшествующих зачатков, ненаучно. Исследованиями эмбриологов доказано, что в процессе развития происходит новообразование тканей и органов. Развитие идет от простого к сложному. Взрослый организм с его системами органов несравнимо сложнее яйцеклетки. Строго определенный путь развития яйца детерминирован наследственными факторами — генами ядра зиготы.

Существуют следующие основные типы онтогенеза: ***непрямой*** и ***прямой. Непрямое развитие*** — это развитие (метаморфоз) с полным или неполным превращением. Личиночный тип развития встречается у видов, яйца которых бедны желтком. Для осуществления жизненных функций у личинок имеется ряд провизорных (временных) органов, отсутствующих во взрослом состоянии.

Прямой тип развития в яйце характерен для рыб, пресмыкающихся, птиц, а также беспозвоночных, яйца которых богаты питательным материалом (желтком), достаточным для завершения онтогенеза. Питание, дыхание и выделение у этих зародышей осуществляется развивающимися у них провизорными органами.

Прямой тип развития, внутриутробный — характерен для высших млекопитающих и человека. Яйцеклетки при этом типе развития почти не содержат питательного материала. Все жизненные функции зародыша осуществляются через материнский организм. В связи с этим, из тканей матери и зародыша образуются сложные провизорные органы, в первую очередь, плацента. Этот наиболее поздний в филогенетическом отношении тип онтогенеза наилучшим образом обеспечивает выживание зародыша, но новорожденные существа нуждаются во вскармливании секретом молочных желез — молоком.

Онтогенез делят на 2 периода развития: эмбриональный (пренатальный) и постэмбриональный (постнатальный).

12.2 Эмбриональный период, его характеристика. Генный контроль эмбрионального развития

Эмбриональный период (эмбриогенез) начинается с момента проникновения сперматозоида в яйцеклетку, т. е. образования зиготы и заканчивается выходом нового организма из яйцевых оболочек или моментом рождения.

В эмбриогенезе различают периоды: предзиготный, зиготный, дробление, гаструляцию, гисто- и органогенез.

Предзиготный период характеризуется процессами:

— гаметогенез — образование гамет;

— амплификация генов — синтез и запасание р-РНК и и-РНК в яйце;

— ооплазматическая сегрегация — дифференцировка кортекса цитоплазмы на зоны;

— образование кортикального слоя цитоплазмы, содержащего гранулы гликогена;

— яйцо приобретает полярность и формируются: вегетативный, отягощенный желтком, и анимальный полюса.

Процесс оплодотворения у многоклеточных организмов состоит в объединении спермия и яйцеклетки и образовании качественно новой клетки — зиготы. ***Зигота*** — это одноклеточный зародыш. На этой стадии геном не активен.

Следующий этап — дробление зиготы (рисунок 8).

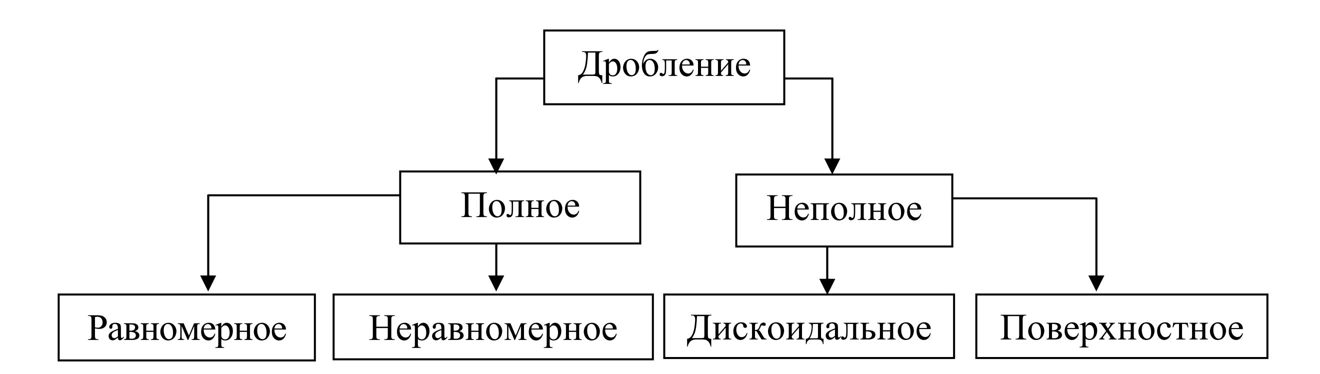


Рисунок 8 — Основные типы дробления

В основе этого процесса лежит митотическое деление клеток. Однако образующиеся в результате деления дочерние клетки не расходятся, а остаются тесно прилегающими друг к другу. В процессе дробления дочерние клетки прогрессивно уменьшаются. Каждому животному свойствен определенный тип дробления, обусловленный количеством и характером распределения желтка в яйцеклетке. Желток тормозит дробление, поэтому часть зиготы, перегруженная желтком, дробится медленнее или не дробится вовсе.

В изолецитальном, бедном желтком оплодотворенном яйце ланцетника, 1-я борозда дробления в виде щели начинается на анимальном полюсе и постепенно распространяется в продольном меридиональном направлении к вегетативному, разделяя яйцо на 2 клетки – 2 бластомера. Вторая борозда также проходит в меридиональном направлении, но перпендикулярно 1-й — образуются 4 бластомера. Третья борозда проходит экваториально: возникает 8 бластомеров. В результате последующих дроблений в меридиональных и экваториальных плоскостях образуется 16, 32, 64 и т. д. бластомеров.

В результате ряда последовательных дроблений формируются группы клеток, тесно прилегающих друг к другу. У некоторых животных такой зародыш напоминает ягоду шелковицы или малины. Он получил название морулы (от лат. *morum* — «тутовая ягода») — многоклеточного шара без полости внутри.

В телолецитальных яйцах, перегруженных желтком, дробление может быть полным равномерным или неравномерным и неполным. Бластомеры вегетативного полюса из-за обилия инертного желтка всегда отстают в темпе дробления от бластомеров анимального полюса. Полное, но неравномерное дробление характерно для яиц амфибий. У рыб, птиц и некоторых других животных дробится лишь часть яйца, расположенная на анимальном полюсе; происходит неполное дискоидальное дробление.

В процессе дробления увеличивается число бластомеров, однако бластомеры не вырастают до размеров исходной клетки, а с каждым дроблением становятся мельче. Это объясняется тем, что митотические циклы дробящейся зиготы не имеют типичной интерфазы; пресинтетический период (G_1) отсутствует, а синтетический (S) начинается еще в телофазе предшествующего митоза. Во время дробления митозы следуют быстро друг за другом, и к концу периода весь зародыш лишь не намного крупнее зиготы. В это время бластомеры уже отличаются по характеру цитоплазмы, по содержанию желтка, размерам, что влияет на их дальнейшее развитие и дифференцировку.

Дробление яйца заканчивается образованием бластулы.

Бластула — это многоклеточный однослойный зародыш.

В клетках бластулы устанавливается типичное для каждого вида животных ядерно-плазматическое соотношение. Начиная с бластулы, клетки зародыша называют эмбриональными клетками. У ланцетника бластула образуется по достижении зародышем 128 клеток. В силу накопления продуктов жизнедеятельности бластомеров между ними появляется полость (бластоцель или первичная полость). При полном равномерном дроблении (как у ланцетника) бластула имеет форму пузырька со стенкой в один слой клеток, который назван бластодермой. Стадию бластулы проходят зародыши всех типов животных.

У млекопитающих дробление полное неравномерное, т. к. желтка в яйцах мало. В различных бластомерах оно идет с разным ритмом, и можно наблюдать стадии 2, 3, 6, 7, 9, 10 и т. д. бластомеров. Одни из них (светлые) располагаются по периферии, другие (темные) находятся в центре. Из светлых клеток образуется окружающий зародыш трофобласт, клетки которого выполняют вспомогательную функцию и непосредственно в формировании тела зародыша не участвуют. Клетки трофобласта *обладают:*

1) способностью растворять ткани, благодаря чему зародыш внедряется в стенку матки;

2) отслаиваются от клеток зародыша, образуя полый пузырек. Полость трофобласта заполняется жидкостью, диффундирующей в нее из тканей матки. Зародыш в это время имеет вид узелка, расположенного на внутренней стенке трофобласта. В результате дальнейшего дробления зародыш принимает форму диска, распластанного на внутренней поверхности трофобласта.

Типы бластул зависят от типа дробления (рисунок 9).

Дробление

Равномерное | Неравномерное | Дискоидальное | Поверхностное

Бластула

Целобластула | Амфибластула | Бластоциста | Дискобластула | Перибластула

Рисунок 9 — Зависимость типов бластул от дробления

У всех многоклеточных животных следующим за бластулой этапом развития является ***гаструляция***, которая представляет собой процесс перемещения эмбрионального материала с образованием 2 или 3-х слоев тела зародыша, называемых зародышевыми листками. В процессе гаструляции следует различать *2 этапа*:

1) образование экто- и энтодермы — 2-х-слойный зародыш;

2) образование мезодермы — 3-х-слойный зародыш.

У животных с изолецитальным типом яиц гаструляция идет путем инвагинации, т. е. впячивания. Вегетативный полюс бластулы впячивается внутрь. Противоположные полюса бластодермы почти смыкаются, так что бластоцель либо исчезает полностью, либо остается в виде незначительной полости, а из шара возникает 2-х-слойный зародыш.

Внешний слой клеток носит название ***эктодермы.*** Внутренний слой называется ***энтодерма.*** Формирующаяся полость называется ***гастроцелем*** или первичной кишкой, а вход в кишку получил наименование ***бластопора*** или первичного рта. Края его сближаются, образуя верхнюю и нижнюю губы. У первичноротых, к которым относится большинство типов беспозвоночных, бластопор превращается в окончательный рот, у вторичноротых (иглокожих и хордовых) из него формируется анальное отверстие либо он зарастает, а рот образуется на противоположном конце тела.

Другими способами гаструляции являются: деляминация, эпиболия, иммиграция и смешанный способ.

При деляминации клетки зародыша делятся параллельно его поверхности, образуя наружный и внутренний зародышевый листки.

Эпиболия встречается у животных, имеющих телолецитальные яйца. При этом способе гаструляции мелкие клетки анимального полюса обрастают и покрывают снаружи крупные, богатые желтком клетки вегетативного полюса, которые становятся внутренним слоем.

Образование гаструлы путем иммиграции характерно для кишечнополостных животных. Этот способ заключается в массовом активном перемещении клеток бластодермы в бластоцель.

Чаще всего имеет место смешанный тип гаструляции, когда одновременно проходят и впячивание, и обрастание, и миграция. Так протекает, например, гаструляция у земноводных.

На стадии 2-х зародышевых листков заканчивается развитие губок и кишечнополостных. У всех организмов, относящихся к типам, стоящим на более высоких ступенях эволюции, развиваются 3 зародышевых листка.

Третий или средний зародышевый листок называется ***мезодермой***, так как он образуется между наружным и внутренним листками.

Различают 2 основных способа образования мезодермы — ***телобластический*** и ***энтероцельный.***

Телобластический способ встречается у многих беспозвоночных. Заключается он в том, что вблизи бластопора с 2-х сторон первичной кишки во время гаструляции образуется по одной крупной клетке телобласту. В результате размножения телобластов формируется мезодерма.

Энтероцельный способ характерен для хордовых. В этом случае с 2-х сторон от первичной кишки образуются выпячивания — карманы или целомические мешки. Внутри карманов находится полость, представляющая собой продолжение первичной кишки — гастроцеля. Целомические мешки полностью отшнуровываются от первичной кишки и разрастаются между экто- и энтодермой. Клеточный материал этих участков дает начало мезодерме. Дорсальный отдел мезодермы, лежащий по бокам от нервной трубки и хорды, расчленен на сегменты — сомиты. Вентральный ее отдел образует сплошную боковую пластинку, находящуюся по бокам кишечной трубки. Сомиты дифференцируются на 3 отдела: медиальный — склеротом, центральный — миотом и латеральный — дерматом. В вентральной части мезодермальной закладки принято различать нефрогонотом (ножка сомита) и спланхнотом. Закладка спланхнотома разделяется на 2 листка, между которыми образуется полость. Она называется вторичной полостью, или целомом. Висцеральный листок граничит с энтодермальной кишечной трубкой, а париентальный — лежит непосредственно под эктодермой.

Гистогенез — процесс образования тканей.

Органогенез — формирование органов.

Дифференцированный на 3 эмбриональных листка зародышевый материал дает начало всем тканям и органам.

Из ***эктодермы*** развиваются ткани нервной системы, которая очень рано обособляется. У хордовых она первоначально имеет форму нервной

пластинки. Эта пластинка растет интенсивнее остальных участков эктодермы и затем прогибается, образуя желобок. Размножение клеток продолжается, края желобка смыкаются, возникает нервная трубка, которая тянется вдоль тела от переднего конца к заднему. На переднем конце нервной трубки путем дальнейшего роста и дифференцировки формируется головной мозг. Отростки нервных клеток центральных отделов нервной системы образуют периферические нервы. Кроме того, из эктодермы развиваются наружный покров кожи – эпидермис и его производные (ногти, волосы, сальные и потовые железы, эмаль зубов, воспринимающие клетки органов зрения, слуха, обоняния и т.п.).

Из ***энтодермы*** развивается эпителиальная ткань, выстилающая органы дыхательной, частично мочеполовой и пищеварительной систем, в том числе печень и поджелудочную железу.

Из ***мезодермы:*** *м*иотом дает начало скелетной мускулатуре, нефрогонотом — органам выделения и половым железам (гонадам). Клетки, образующие висцеральные и париетальные листки спланхнотома, являются источником эпителиальной выстилки вторичной полости тела – целома. За счет элементов склеротома развиваются хрящевая, костная и соединительная ткани внутренних органов, кровеносных сосудов, гладкой мускулатуры кишок, дыхательных и мочеполовых путей. В образовании сердца принимает участие также висцеральный листок спланхнотома. Дерматом дает начало соединительной ткани кожи.

Железы внутренней секреции имеют различное происхождение: одни из них (эпифиз, часть гипофиза) развиваются из закладок нервной системы, другие — из эктодермы. Надпочечники и половые железы являются производными мезодермы.

Органогенез. В этой стадии можно выделить *2 фазы:*

Первая — нейруляция, состоит в образовании комплекса осевых органов: нервной трубки, хорды и кишечника. Зародыш на стадии нейруляции называется нейрулой. Нервная трубка образуется в результате опускания пласта клеток эктодермы, образования вначале нервного желобка, края которого затем смыкаются. Передний, расширенный отдел в дальнейшем развитии образует головной мозг, остальная часть нервной трубки — спинной мозг.

Отличительной чертой 1-й фазы органогенеза служит то, что в морфологические перестройки, сопровождающиеся формированием центральной нервной системы, вовлекается почти весь зародыш.

Вторая фаза заключается в построении остальных органов, приобретении различными участками тела типичной для них формы и черт внутренней организации, установлении определенных пропорций. Развитие других органов представляет собой пространственно ограниченные процессы.

Образование хорды по времени соответствует самым ранним этапам нейруляции и происходит путем обособления по средней линии клеточно-

го материала из зачатка, общего с энтодермой и мезодермой — стенки первичной кишки.

Органогенез завершается в основном к концу эмбрионального периода развития. Однако дифференцировка и усложнение органов продолжается и в постэмбриональном онтогенезе. Описанные процессы связаны не только с активным клеточным размножением первичных эмбриональных закладок, но и с их значительным перемещением, изменением формы тела зародыша, образованием отверстий и полостей, а также с формированием ряда временных зародышевых (провизорных) органов.

Провизорные органы. Назначение провизорных органов — обеспечение жизненных функций зародыша в разнообразных условиях среды.

Эмбриональное развитие организмов с разным типом онтогенеза протекает в различных условиях. Во всех случаях развития необходимая связь зародыша со средой обеспечивается специальными внезародышевыми органами, функционирующими временно и называемыми провизорными. Степень развития и функция этих органов различны. Для всех животных с неличиночным типом развития, яйца которых богаты желтком (рыбы, рептилии, птицы), характерен такой провизорный орган, как ***желточный мешок.***

В стенки желточного мешка врастают кровеносные сосуды, образующие по всей поверхности желтка густую капиллярную сеть. Клетки стенки желточного мешка выделяют ферменты, расщепляющие питательные вещества желтка, которые поступают в кровеносные капилляры и далее в организм зародыша. Желточный мешок — это также 1-й кроветворный орган зародыша, место размножения клеток крови. У млекопитающих редуцированный желточный мешок входит в состав пупочного канатика.

Амнион развивается у истинно наземных животных. Амнион осуществляет функции обмена и защиты от высыхания и механических воздействий. Амниотическая жидкость, в которую погружен развивающийся эмбрион, представляет собой водный раствор белков, сахаров, минеральных солей, содержит также гормоны и мочевину. В процессе развития состав этой среды изменяется. В акушерской практике амниотическую жидкость, отходящую перед родами, называют водами.

Позвоночные, обладающие амнионом (пресмыкающиеся, птицы и млекопитающие), объединяются в группу высших позвоночных, или амниотов. Низшие позвоночные, не имеющие амниона (круглоротые, рыбы и земноводные), составляют группу ***анамний.***

Аллантоис — вырост задней кишки зародыша. Наиболее развит у животных развивающихся в яйце — рептилии и птицы, где служит местом накопления азотистых отходов метаболизма. Аллантоис сливается с хорионом и образуется хорион-аллантоисная оболочка, богатая кровеносными сосудами, через которую эмбрион поглощает кислород, отдает углекислоту и продукты обмена.

Хорион или ***ворсинчатая оболочка*** выполняет функцию наружной зародышевой оболочки. Названа она так вследствие развития на ее поверхности большого числа выростов, ворсинок. Ворсинки хориона врастают в слизистую оболочку матки. Место наибольшего разветвления ворсинок хориона и наиболее тесного контакта их со слизистой оболочкой матки носит название детского места или ***плаценты.***

У млекопитающих и человека яйцеклетка бедна желтком, поэтому провизорные приспособления развивающегося организма имеют свои особенности. Желточный мешок закладывается на ранних этапах эмбриогенеза, но не развивается, а постепенно редуцируется, расслаивается. Аллантоис также не развит. Зачаток его входит в состав нового специфического провизорного органа — пупочного канатика.

Генный контроль эмбрионального развития. Основу процесса онтогенеза составляет наследственная информация, получаемая от родителей. Ее реализация зависит от условий внешней и внутренней среды. Общая схема онтогенетических процессов включает *3 этапа:*

1. Информация для экспрессии и репрессии генов. Гены получают информацию от соседних клеток, продуктов метаболизма, гормонов и других факторов для своей активации.

2. Информация от генов в ходе процессов транскрипции и трансляции для синтеза полипептидов.

3. Информация от белков для формирования тканей и органов.

В течение онтогенеза в будущей яйцеклетке (овоцитах) происходит синтез р-РНК, рибосом, т-РНК, необходимых для начального периода развития (дробление, образование бластулы). Происходит амплификация генов (умножение) р-РНК в цитоплазме, и-РНК. Хромосомы при этом имеют вид «ламповых щеток». На этих петлях происходит синтез и-РНК. Гены р-РНК используются для синтеза белковых молекул рибосом клетки. Гены и-РНК используются для трансляции в течение длительного времени (запасаются). Гены сперматозоида при этом не функционируют. За счет функции плазмогенов плазмотипа наблюдается дифференцировка кортекса цитоплазмы яйцеклетки на зоны (ооплазматическая сегрегация). При оплодотворении, вносится геном сперматозоида в яйцеклетку. Генотип зиготы не активен за счет полной репрессии генов. Функция плазмогенов плазмотипа вызывает усиление дифференцировки кортекса на зоны.

Дробление регулируется на первых порах исключительно информацией, содержащейся в яйце. Запасание в ооцитах и-РНК обеспечивает активный синтез белка. Геном матери и отца в этот период не транскрибируется.

На стадии бластулы активизируется геном сперматозоида. Генетическая информация бластомеров обеспечивает синтез белков. Вплоть до поздней бластулы реализуется та часть генетической информации, которая касается общих метаболических процессов для всех делящихся клеток. За-

тем наблюдается репрессия тканеспецифических генов, т. е. дифференцировка клеток зародыша.

Гаструляция контролируется за счет генетической информации эмбриональных клеток. Функционирование определенных генов по принципу экспрессии и репрессии обеспечивает синтез белков и закладку зародышевых листков эмбриона.

Гисто- и органогенез обеспечивается за счет генной информации клеток эмбриона. В этот период обосабливаются стволовые клетки, разные популяции которых дают начало различным органам и тканям. Процесс контролируется функцией определенных генов по принципу экспрессии и репрессии.

В ходе развития устанавливаются индукционные отношения между тканями и органами, т. е. влияние одной ткани на другую, направляющее ее развитие. Так, зачаток хорды контактирует с эктодермой, в результате чего эпидермальные клетки дифференцируются не в эпителий кожи, а в нервную трубку. Это явление называется эмбриональной индукцией.

Предполагается, продукты деятельности генов клеток, зачатки хорды активируют деятельность участков хромосом клеток энтодермы, которые определяют развитие нервной системы.

Формирование фенотипа зависит от реализации наследственной программы в конкретных условиях среды.

12.3 Внутриутробное развитие человека. Критические периоды развития, тератогенные факторы среды (физические, химические, биологические). Нарушение эмбриогенеза человека

Эмбриогенез человека делят на *3 периода:*

1) начальный период — 1-я неделя;

2) зародышевый — 2–8-я неделя;

3) плодный — с 9-й недели и до рождения.

После оплодотворения зигота в течение 3-х дней перемещается по маточной трубе, находясь на стадии дробления. На 4-е сутки образуется *бластоциста.* На 7-е — наблюдается *имплантация* бластоцисты в слизистую матки. На стадии зародышевого периода на вентральной стороне зародышевого диска различима энтодерма в виде тонкого слоя клеток, появляется полость амниона. Питание зародыша — диффузное. На 14-е сутки происходит *плацентация.* На 16-е сутки происходит формирование зародышевой мезодермы, с 16–21-х суток наблюдается формирование нервной трубки (гисто-, органогенез).

Зачатки рук и ног, завершение развития сердца наблюдаются на 3-й неделе внутриутробного развития.

Формирование головного мозга происходит на 6-й неделе. Полная закладка всех систем органов наблюдается в конце 8-й недели, в этот период

размеры эмбриона достигают 40 мм, масса — 5 грамм. С 9-й недели начинается плодный период, завершающийся рождением.

Критические периоды — периоды, когда зародыш наиболее чувствителен к повреждениям разнообразными факторами, нарушающими нормальное развитие. В критические периоды у зародышей сильно изменяется метаболизм, усиливается дыхание, меняется содержание РНК. Различают критические периоды в развитии отдельных органов и общие для всего организма. Критические периоды совпадают с активной морфологической дифференцировкой, с переходом от одного периода развития к другому. В отношении развития человека подчеркивается значение следующих критических периодов: имплантация, плацентация, гисто- и органогенез, роды.

Воздействие на организм матери во время беременности различных тератогенных агентов: физических, химических, биологических, может вызвать нарушение развития эмбриона, возникновение уродства или мертворождение.

Тератогенными факторами являются: хинин, алкоголь, кофеин, простейшие (токсоплазма), вирусы (краснуха), лекарственные препараты (талидомид, гормоны), ионизирующие излучения.

12.4 Постэмбриональное развитие, его периодизация. Генный контроль постэмбрионального развития

Постэмбриональное развитие — это этап онтогенеза, начинающийся моментом выхода зародыша из яйцевых оболочек или рождением и заканчивающийся смертью организма. Встречается 2 вида постэмбрионального развития: прямое и непрямое.

При прямом развитии, постэмбриональный онтогенез делят на 3 периода: дорепродуктивный, репродуктивный и пострепродуктивный.

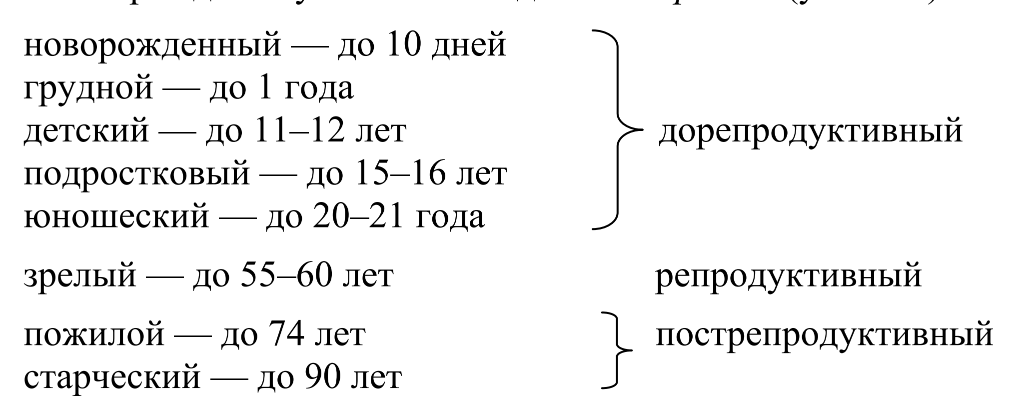
Дорепродуктивный период при прямом развитии называют еще периодом роста и формообразования. Он характеризуется продолжением начинающегося еще в эмбриональной жизни органогенеза и увеличения размеров тела. Новорожденные отличаются размерами, а также созреванием ряда органов и пропорциями тела. К началу этого периода все органы достигают той степени дифференцировки, при которой организм может существовать и развиваться вне организма матери или вне яйцевых оболочек. С этого момента начинают функционировать пищеварительный тракт, органы дыхания и органы чувств. Нервная, кровеносная и выделительная системы начинают свою функцию еще у зародыша. В течение дорепродуктивного периода окончательно складываются видовые и индивидуальные особенности организма, и особь достигает характерных размеров.

Позже других органов дифференцируется половой аппарат. Когда заканчивается его формирование, наступает 2-й период постнатального он-

тогенеза — ***репродуктивный период*** или период зрелости, во время которого происходит размножение. Продолжительность 2-го периода у некоторых видов (поденка, тутовый шелкопряд) длится несколько суток, у других — много лет (млекопитающие, человек).

После репродуктивного периода наступает ***пострепродуктивный период*** или период старости. Старость — закономерно и неизбежно наступающий заключительный период онтогенеза. Наступление старости связано со старением организма.

После рождения у человека выделяют *периоды* (условно):



новорожденный — до 10 дней
грудной — до 1 года
детский — до 11–12 лет
подростковый — до 15–16 лет
юношеский — до 20–21 года
} дорепродуктивный

зрелый — до 55–60 лет — репродуктивный

пожилой — до 74 лет
старческий — до 90 лет
} пострепродуктивный

Детский возраст — период продолжающегося развития и совершенствования функций. Продолжается развитие скелета и его окостенение, мышечной массы, совершенствуется координация движений. Позвоночник сохраняет гибкость, что при неправильном физическом воспитании может привести к деформации. Отмечается высокий уровень обмена веществ и энергии, равномерное физическое развитие. Органы чувств достигают совершенства. Нервные процессы характеризуются силой и уравновешенностью. Хорошо выражены все виды торможения. Однако еще затруднено выполнение мелких и точных движений, активное внимание, сосредоточенность, развивается быстрое утомление, сопровождающееся невротическими нарушениями.

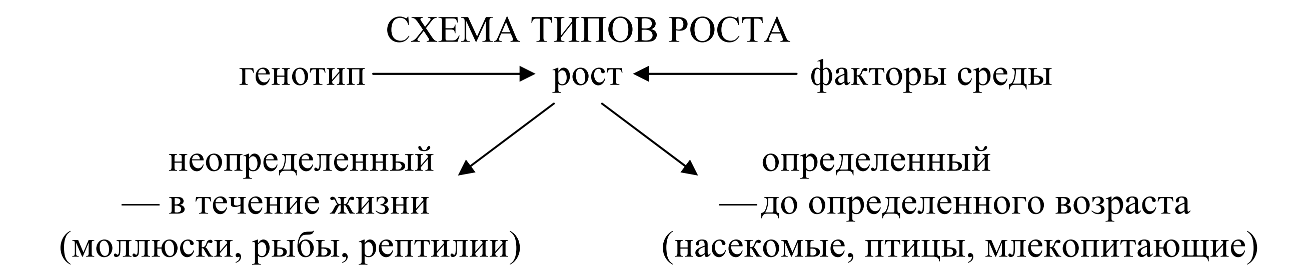
Подростковый — период бурного преобразования организма. Активность гипоталамо-гипофизарной системы обеспечивает процессы полового созревания, формирование вторичных половых признаков, интенсивное развитие всех физиологических систем, завершается развитие скелета, совершенствуется координация движений. Усиливаются подкорковые влияния, регулирующая деятельность коры ослабляется. Происходящие сдвиги гормональной системы и несовершенство нервной регуляции могут быть причиной различных вегетативных нарушений. Происходит формирование характера и личности. Этот возраст характеризует эмоциональность, возбудимость, сниженная работоспособность и утомляемость.

В ***юношеском возрасте*** — завершается формирование всех органов и систем организма. Устанавливается гормональный баланс, что благоприят-

ствует работе нервной системы. Возрастает роль коры в регуляции всех функций, усиливаются процессы торможения. Завершается процесс формирования эмоций, самосознания. Прекращается рост, наступает период половой зрелости. Возрастает умственная и физическая работоспособность.

Наиболее характерная черта онтогенеза — рост. Рост — это процесс, сопровождающийся увеличением количества клеток и накоплением массы внеклеточных образований, обусловленный обменом веществ. Масса тела увеличивается до тех пор, пока скорость ассимиляции выше скорости диссимиляции.

Постнатальный рост, в основном, сводится к развитию и увеличению уже существующих клеток, а не к образованию новых. Исключение составляет жировая ткань. Число жировых клеток способно постоянно увеличиваться вплоть до пубертатного периода (13–15 лет).



Константы *роста человека* в год:

1) 1-й год жизни — 1,3;
2) от 1 до 12 — 0,7;
3) половое созревание (12–16 лет) — 1,6;
4) после 16 лет — 0,6.

Самый интенсивный рост наблюдается на 1-м году жизни (23–25 см), на 2-м году — 10–11 см, на 3-м — 8 см, с 4 до 7 лет — годичный прирост 5–7 см, с 11–12 лет у девочек, а у мальчиков до 16 лет наблюдается всплеск — 7–8 см в год.

Все ткани и системы органов растут неравномерно.

1. Общий тип тканей: в целом тело, органы дыхания, мышцы, кости. Пик активности — в 1-й год жизни и период полового созревания.

2. Лимфоидный тип. Интенсивный рост ткани до 12 лет. К 20 годам — ее количество значительно снижается.

3. Мозговой тип. Интенсивно развивается к 10–12 годам и достигает размеров мозга взрослого человека.

4. Репродуктивный тип. Почти нет роста до периода полового созревания, а затем наблюдается быстрый темп.

Исследованиями Ч. Майнота, И. И. Шмальгаузена изучена зависимость роста от дифференцировки тканей организма. Установлено, что эмбриональные и малодифференцированные ткани растут быстрее диффе-

ренцированных. С возрастом количество первых прогрессивно уменьшается, что и приводит к падению интенсивности роста. И. И. Шмальгаузен придал этой закономерности математическое выражение (формула 3):

$$Cv \times t = const, \quad (3)$$

где:

Cv — интенсивность роста;

t — возраст.

Факторы роста бывают экзо- и эндогенные.

Экзогенные факторы это: питание, витамины, свет.

Для нормального развития необходимо нормальное питание, наличие витаминов и воздействие солнечного света. Витамин А оказывает влияние на остроту зрения (входит в состав родопсина), развитие эпителия, рост организма. Витамин Д регулирует обмен кальция и фосфора. Витамин Е влияет на гаметогенез, С — на рост организма, прочность сосудистых стенок, витамины B_1 и B_6 — на нервную систему, B_2 и РР — на развитие слизистых оболочек, кожу, B_{12} — на кроветворение.

Эндогенными факторами являются гормоны, регулирующие ростовые процессы, образующиеся в железах внутренней секреции. Центральной эндокринной железой является ***гипофиз.*** Передняя доля вырабатывает тропные гормоны: тиреотропный, регулирующий функцию щитовидной железы, адренокортикотропный — функцию надпочечников, гонадотропные — функцию яичников и семенников (фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны). Собственный гормон этой доли — соматотропин влияет на синтез белка, что обеспечивает размножение клеток и, следовательно, рост и накопление биомассы. Гипофункция приводит к возникновению карликовости, гиперфункция — к гигантизму. Гиперфункция в зрелом возрасте приводит к развитию заболевания акромегалии. Гормоны щитовидной железы (тироксин и трийодтиронин) усиливают окислительные процессы в митохондриях. Врожденная недостаточность приводит к кретинизму, гиперфункция вызывает тиреотоксикоз.

Паращитовидные железы продуцируют паратгормон, который влияет на метаболизм кальция и фосфора.

Кора надпочечников продуцирует альдостерон, кортикостерон и глюкокортикоиды, регулирующие диурез, кровяное давление, минеральный и углеводный обмен. Мозговое вещество продуцирует адреналин и норадреналин, которые обеспечивают регуляцию тонуса сосудов.

Островки Лангерганса поджелудочной железы секретируют инсулин и глюкагон, регулирующие углеводный обмен.

Клетки Лейдига семенников продуцируют тестостерон, влияющий на формирование вторичных половых признаков и обеспечивающий регуляцию сперматогенеза.

Тека-клетки яичников секретируют эстрол, эстрадиол, прогестерон, обеспечивающие оогенез, овуляцию, формирование вторичных половых признаков.

Генный контроль постэмбрионального развития:

1. В дорепродуктивный период генный контроль осуществляется за счет следующих процессов изменения наследственного материала:

— синтез ДНК за счет механизма репликации;

— функция специфических генов за счет их избирательной активности;

— регуляция активности генов гормонами;

— групповая репрессия генов одной из Х-хромосом у женщин;

— синтез белков за счет генетической информации соматических клеток.

2. В репродуктивный период:

— синтетические процессы ДНК, белков продолжаются за счет избирательной активности генов;

— гормональная регуляция;

— групповая репрессия генов одной из Х-хромосом у женщин.

3. Пострепродуктивный:

— нарушение синтеза ДНК за счет накопления вредных мутаций;

— синтез нормальных и аномальных белков за счет избирательной активности генов, накопление промежуточных продуктов обмена, которые являются мутагенами;

— ослабление регуляции генов гормонами;

— репрессии и экспрессии определенных генов.

12.5 Биологические аспекты старения. Основные теории старения

Признаки старения проявляются на разных уровнях организации организма: молекулярном, клеточном, тканевом, системном, организменном.

На организменном уровне — внешние признаки: изменение осанки, формы тела, уменьшение размеров тела, седина, потеря эластичности кожи, морщины, ослабление зрения слуха, ухудшение памяти, истончение компактного и губчатого вещества кости, изменение лицевого отдела черепа. Уменьшается жизненная сила легких, увеличивается артериальное давление, атеросклероз, ослабление функций щитовидной железы, уменьшение функций половых гормонов, уменьшение основного обмена.

На клеточном уровне — уменьшение воды в цитоплазме, изменение активного транспорта ионов, усиление гликолиза, снижение содержания АТФ, креатинфосфата в сердце, мозге, скелетных мышцах, изменяется РНК и ДНК.

На молекулярном — возникают ошибки считывания информации с РНК и нарушение синтеза определенных белков. В цитоплазме клетки накапливаются свободные радикалы. Ассимиляция не восполняет диссимиляцию. Снижается митотическая активность, усиливаются хромосомные абберации. Однако многие гомеостатические показатели не изменяются:

артериальное давление, частота сердечных сокращений, ЭКГ, ЭЭГ, уровень сахара в крови, анализ желудочного сока.

Возрастные изменения бывают разными: показатели одних снижаются (сокращения сердца, функция щитовидной железы, острота зрения); а других — не меняются (сахар в крови, эритроциты, лейкоциты, гемоглобин); у третьих — повышаются (синтез гипофизарных гормонов, уровень холестерина в крови, чувствительность клеток к гуморальным и химическим факторам).

Возрастные изменения проявляются в разные периоды. Так, атрофия тимуса возникает у человека в 13–15 лет, угасание функций яичников — в 48–52 года. В костной ткани изменения возникают рано, но развиваются медленно, в ЦНС — поздно, но быстро.

Получается парадокс, над которым задумывался еще Демокрит. Он писал: *«Старость — есть повреждение всего тела при полной неповрежденности всех его частей»*. Это кажущееся противоречие имеет глубокий биологический смысл. Несмотря на структурные изменения при старении, благодаря процессам регулирования возникают приспособительные механизмы. Они противодействуют угасанию обмена и функций, содействуют их сохранению или противостоят резкому изменению. Вот почему на определенном этапе старения, несмотря на некоторые очевидные структурные изменения, может сохранится еще оптимальный уровень деятельности ряда систем.

Старение — это неизбежно и закономерно нарастающий во времени, развивающийся задолго до старости многозвеньевой процесс, неизбежно ведущий к сокращению приспособительных возможностей организма, увеличению вероятности смерти. Старение — результат ограничения механизмов саморегуляции, снижения их потенциальных возможностей при первичных изменениях в регулировании генетического аппарата.

Для объяснения процессов старения к настоящему времени выдвинуто около 300 различных гипотез, большинство из которых представляют только исторический интерес: энергетическая (М. Рубнер), гормональная (С. Воронов), интоксикационная (И. Мечников), перенапряжение ЦНС (И. Павлов), соединительнотканная (А. Богомолец), адаптационно-регуляторная (В. Фролькис) и генетическая или программная. Единой теории нет.

Геронтология сегодняшнего дня стремится раскрыть первичные изменения и все последующие цепи причинно-следственных связей, ведущих к глубоким нарушениям деятельности организма. Большинство исследователей согласны с тем, что первичные механизмы старения связаны с нарушениями в генетическом аппарате, в биосинтезе белков.

Предпосылками этих взглядов являются следующие факты. Продолжительность жизни — видовой признак. Следовательно, механизмы, определяющие продолжительность жизни, каким-то образом закреплены в ходе эволюции, предопределены в онтогенезе организма.

Если учесть, что существует определенная последовательность функций генов-регуляторов (одни из них изменяются раньше и значительно,

другие — практически не изменяются, третьи — активируются), то станет понятной неравномерность, разнонаправленость проявления процессов старения организма.

В 1975 г. В. В. Фрольксис выступил с обоснованием ***адаптационно-регуляторной теории*** старения, согласно которой старение сложный многокомпонентный внутренне противоречивый процесс нарушения жизнедеятельности организма, и процесс возникновения важных мобилизационных приспособительных механизмов, процесс угасания обмена и функции и возникновение активных механизмов их подавления. Первичные изменения при старении развиваются в ***регуляторных*** генах, которые приводят к нарушению деятельности клетки, ее гибели.

Изучалась связь между старением организма и числом делений его соматических клеток. Выявлено, что число делений клеток уменьшается с увеличением возраста донора.

Благодаря механизмам саморегуляции в ходе старения возникают важные приспособительные механизмы на разных уровнях жизнедеятельности организма (усиление чувствительности к медиаторам и гормонам). Они во многом определяют продолжительность жизни особи. Значение их не абсолютное. В ряде случаев, сопровождающие адаптационные механизмы сдвиги могут способствовать нарушению метаболизма организма.

Смерть — закономерное явление. Она подготавливается всем ходом онтогенеза. Смерть всегда находит свое выражение в форме той или иной случайности. Смерть человека даже в глубокой старости наступает в результате разных причин (при нарушении согласованности обменных процессов в организме, и организма со средой). Случайные причины могут вызвать преждевременную смерть в любом периоде онтогенеза.

Биология доказала, что *смерть* — это медленный, последовательно совершающийся процесс. После смерти организма как целого, его части продолжают некоторое время жить и погибают в известной последовательности (клетка коры мозга → клетки печени → сердце → перефирические органы).

Современная наука позволила уточнить понятие «смерть». Советский ученый В. А. Неговский предложил различить клиническую и биологическую смерть. Клиническая смерть характеризуется прекращением сокращений сердца, отсутствием дыхания, рефлекторных реакций. Однако – это первый и еще обратимый процесс умирания. В момент клинической смерти все органы и ткани остаются живыми, их метаболизм остается упорядоченным. Ее продолжительность 3–5 минут. В состоянии клинической смерти можно добиться восстановления жизнедеятельности организма. В настоящее время методы оживления организма человека успешно используются в клинике.

Биологическая смерть наступает позже и характеризуется неупорядоченными химическими реакциями в клетках, автолизом и разложением ткани. Биологическая смерть — процесс необратимый.

12.6 Геронтология, гериатрия. Роль генетических и социальных факторов и медицины в долголетии человека

Изучение закономерностей старения организма составляет предмет особой биологической дисциплины — *геронтологии.* Особенности развития, течения, лечения, предупреждения заболеваний у стариков изучает *гериатрия.*

Неблагоприятные условия человеческого существования сокращают срок жизни. В ряде стран очень высока смертность от социальных конфликтов, инфекционных болезней, голода и т. п. Отмечено, что врагами долголетия являются злоупотребление алкоголем и переедание. Пища должна быть простой, достаточно калорийной и разнообразной, содержащей витамины. Несомненно, очень вреден никотин.

В увеличении продолжительности жизни большая роль принадлежит профилактической медицине. В нашей стране многие инфекционные болезни полностью ликвидированы, другие — сведены к минимуму. Диспансеризация и профилактические осмотры населения способствуют раннему выявлению заболеваний и своевременному их лечению. Особое внимание уделяется массовому развитию физкультуры и спорта.

ГЛАВА 13
ГОМЕОСТАЗ. МЕХАНИЗМЫ ГОМЕОСТАЗА

13.1 Организм как открытая саморегулирующаяся система

Живой *организм* — открытая система, имеющая связь с окружающей средой посредством нервной, пищеварительной, дыхательной, выделительной систем и др.

В процессе обмена веществ с пищей, водой, при газообмене в организм поступают разнообразные химические соединения, которые в организме подвергаются изменениям, входят в структуру организма, но не остаются постоянно. Усвоенные вещества распадаются, выделяют энергию, продукты распада удаляются во внешнюю среду. Разрушенная молекула заменяется новой и т. д.

Организм — открытая, динамичная система. В условиях непрерывно меняющейся среды организм поддерживает устойчивое состояние в течение определенного времени.

13.2 Понятие о гомеостазе. Общие закономерности гомеостаза живых систем

Гомеостаз — свойство живого организма сохранять относительное динамическое постоянство внутренней среды. Гомеостаз выражается в от-

носительном постоянстве химического состава, осмотического давления, устойчивости основных физиологических функций. Гомеостаз специфичен и обусловлен генотипом.

Сохранение целостности индивидуальных свойств организма один из наиболее общих биологических законов. Этот закон обеспечивается в вертикальном ряду поколений механизмами воспроизведения, а на протяжении жизни индивидуума — механизмами гомеостаза.

Явление гомеостаза представляет собой эволюционно выработанное, наследственно-закрепленное адаптационное свойство организма к обычным условиям окружающей среды. Однако эти условия могут кратковременно или длительно выходить за пределы нормы. В таких случаях явления адаптации характеризуются не только восстановлением обычных свойств внутренней среды, но и кратковременными изменениями функции (например, учащение ритма сердечной деятельности и увеличение частоты дыхательных движений при усиленной мышечной работе). Реакции гомеостаза могут быть направлены на:

1) поддержание известных уровней стационарного состояния;

2) устранение или ограничение действия вредностных факторов;

3) выработку или сохранение оптимальных форм взаимодействия организма и среды в изменившихся условиях его существования. Все эти процессы и определяют адаптацию.

Поэтому понятие гомеостаза означает не только известное постоянство различных физиологических констант организма, но и включает процессы адаптации и координации физиологических процессов, обеспечивающих единство организма не только в норме, но и при изменяющихся условиях его существования.

Основные компоненты гомеостаза были определены К. Бернаром, и их можно разделить на *3 группы*:

1. Вещества, обеспечивающие клеточные потребности:

— вещества, необходимые для образования энергии, для роста и восстановления — глюкоза, белки, жиры;

— вода;

— NaCl, Ca и другие неорганические вещества;

— кислород;

— внутренняя секреция.

2. Окружающие факторы, влияющие на клеточную активность:

— осмотическое давление;

— температура;

— концентрация водородных ионов (pH).

3. Механизмы, обеспечивающие структурное и функциональное единство:

— наследственность;

— регенерация;

— иммунобиологическая реактивность.

Принцип биологического регулирования обеспечивает внутреннее состояние организма (его содержание), а также взаимосвязь этапов онтогенеза и филогенеза. Этот принцип оказался широко распространненым. При его изучении возникла кибернетика — наука о целенаправленном и оптимальном управлении сложными процессами в живой природе, в человеческом обществе, промышленности (И. А. Берг, 1962).

Живой организм представляет сложную управляемую систему, где происходит взаимодействие многих переменных внешней и внутренней среды. Общим для всех систем является наличие *входных* переменных, которые в зависимости от свойств и законов поведения системы преобразуются в *выходные* переменные (рисунок 10).

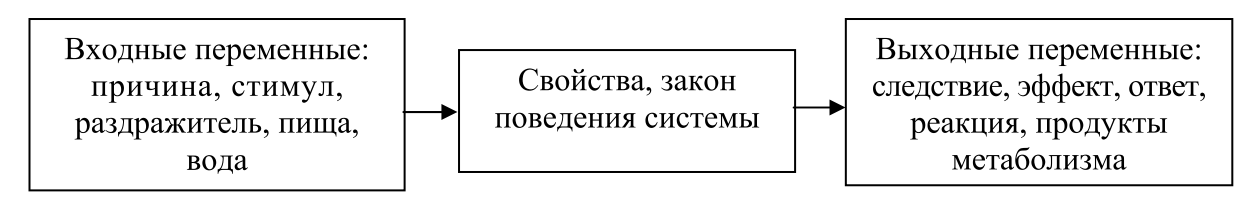


Рисунок 10 — Общая схема гомеостаза живых систем

Выходные переменные зависят от входных и законов поведения системы.

Влияние выходного сигнала на управляющую часть системы называется ***обратной связью***, которая имеет большое значение в саморегуляции (гомеостатической реакции). Различают ***отрицательную*** и ***положительную*** обратную связь.

Отрицательная обратная связь уменьшает влияние входного сигнала на величину выходного по принципу: «чем больше (на выходе), тем меньше (на входе)». Она способствует восстановлению гомеостаза системы.

При ***положительной*** обратной связи величина входного сигнала увеличивается по принципу: «чем больше (на выходе), тем больше (на входе)». Она усиливает возникшее отклонение от исходного состояния, что приводит к нарушению гомеостаза.

Однако все виды саморегуляции действуют по одному принципу: самоотклонение от исходного состояния, что служит стимулом для включения механизмов коррекции. Так, в норме pH крови составляет 7,32–7,45. Сдвиг pH на 0,1 приводит к нарушению сердечной деятельности. Этот принцип был описан П. К. Анохиным в 1935 г. и назван принципом обратной связи, который служит для осуществления приспособительных реакций.

Общий принцип гомеостатической реакции (Анохин: «Теория функциональных систем»):

— отклонение от исходного уровня → сигнал → включение регуляторных механизмов по принципу обратной связи → коррекция изменения (нормализация).

Так, при физической работе концентрация CO_2 в крови увеличивается → pH сдвигается в кислую сторону → сигнал поступает в дыхательный

центр продолговатого мозга → центробежные нервы проводят импульс к межреберным мышцам и дыхание углубляется → снижение CO_2 в крови, pH восстанавливается.

13.3 Механизмы регуляции гомеостаза на молекулярно-генетическом, клеточном, организменном, популяционно-видовом и биосферном уровнях

Регуляторные гомеостатические механизмы функционируют на генном, клеточном и системном (организменном, популяционно-видовом и биосферном) уровнях.

Генные механизмы гомеостаза. Все явления гомеостаза организма генетически детерминированы. Уже на уровне первичных генных продуктов существует прямая связь — «один структурный ген — одна полипептидная цепь». Причем между нуклеотидной последовательностью ДНК и последовательностью аминокислот полипептидной цепи существует коллинеарное соответствие. В наследственной программе индивидуального развития организма предусмотрено формирование видоспецифических характеристик не в постоянных, а в меняющихся условиях среды, в пределах наследственно обусловленной нормы реакции. Двуспиральность ДНК имеет существенное значение в процессах ее репликации и репарации. И то и другое имеет непосредственное отношение к обеспечению стабильности функционирования генетического материала.

С генетической точки зрения можно различать элементарные и системные проявления гомеостаза. Примерами элементарных проявлений гомеостаза могут служить: генный контроль 13 факторов свертывания крови, генный контроль гистосовместимости тканей и органов, позволяющий осуществить трансплантацию.

Пересаженный участок называется ***трансплантатом.*** Организм, у которого берут ткань для пересадки, является ***донором***, а к которому пересаживают — ***реципиентом.*** Успех трансплантации зависит от иммунологических реакций организма. Различают аутотрансплантацию, сингенную трансплантацию, аллотрасплантацию и ксенотрансплантацию.

Аутотрансплантация — пересадка тканей у одного и того же организма. При этом белки (антигены) трансплантата не отличаются от белков реципиента. Иммунологическая реакция не возникает.

Сингенная трансплантация проводится у однояйцовых близнецов, имеющих одинаковый генотип.

Аллотрансплантация — пересадка тканей от одной особи к другой, относящихся к одному виду. Донор и реципиент отличаются по антигенам, поэтому у высших животных наблюдается длительное приживление тканей и органов.

Ксенотрансплантация — донор и реципиент относятся к разным видам организмов. Этот вид трансплантации удается у некоторых беспозвоночных, но у высших животных такие трансплантанты не приживаются.

При трансплантации большое значение имеет явление ***иммунологической толерантности*** (тканевой совместимости). Подавление иммунитета в случае пересадки тканей (иммунодепрессия) достигается: подавлением активности иммунной системы, облучением, введением антилимфотической сыворотки, гормонов коры надпочечников, химических препаратов — антидепрессантов (имуран). Основная задача подавить не просто иммунитет, а трансплантационный иммунитет.

Трансплантационный иммунитет определяется генетической конституцией донора и реципиента. Гены, ответственные за синтез антигенов, вызывающих реакцию на пересаженную ткань, называются генами тканевой несовместимости.

У человека главной генетической системой гистосовместимости является система HLA (Human Leukocyte Antigen). Антигены достаточно полно представлены на поверхности лейкоцитов и определяются с помощью антисывороток. План строения системы у человека и животных одинаков. Принята единая терминология для описания генетических локусов и аллелей системы HLA. Антигены обозначаются: HLA-A_1, HLA-A_2 и т. д. Новые антигены, окончательно не идентифицированные обозначают — W (Work). Антигены системы HLA делят на 2 группы: SD и LD (рисунок 11).

Антигены группы SD определяются серологическими методами и детерминируются генами 3-х сублокусов системы HLA: HLA-A, HLA-B, HLA-C.

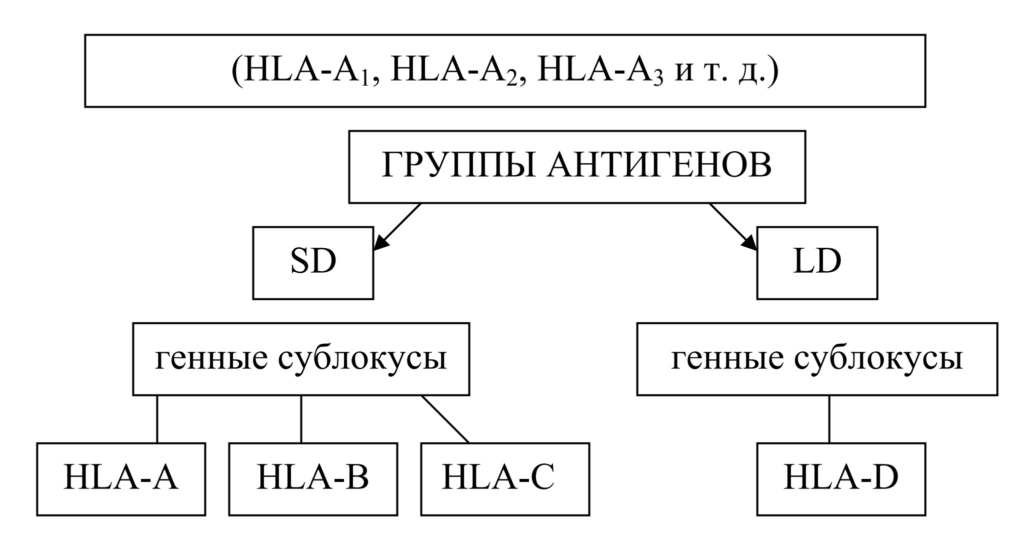


Рисунок 11 — HLA главная генетическая система гистосовместимости человека

LD — антигены контролируются сублокусом HLA-D шестой хромосомы, и определяются методом смешанных культур лейкоцитов.

Каждый из генов, контролирующих HLA — антигены человека, имеет большое число аллелей. Так сублокус HLA-A — контролирует 19 антигенов, HLA-B — 20, HLA-C — 5 «рабочих» антигенов, HLA-D — 6. Таким образом, у человека уже обнаружено около 50 антигенов.

Антигенный полиморфизм системы HLA является результатом происхождения одних от других и тесной генетической связи между ними. Идентичность донора и реципиента по антигенам системы HLA необходима при трансплантации. Пересадка почки, идентичной по 4 антигенам системы, обеспечивает приживаемость на 70 %; по 3 — 60 %; по 2 — 45%; по 1 — 25 %.

Имеются специальные центры, ведущие подбор донора и реципиента при трансплантации, например в Голландии – «Евротрансплантат». Типирование по антигенам системы HLA проводится и в Республике Беларусь.

Клеточные механизмы гомеостаза направлены на восстановление клеток тканей, органов в случае нарушения их целостности. Совокупность процессов, направленных на восстановление разрушаемых биологических структур называется ***регенерацией.*** Такой процесс характерен для всех уровней: обновление белков, составных частей органелл клетки, целых органелл и самих клеток. Восстановление функций органов после травмы или разрыва нерва, заживление ран имеет значение для медицины с точки зрения овладения этими процессами.

Ткани, по их регенерационной способности, *делят на 3 группы*:

1. Ткани и органы, для которых характерны ***клеточная*** регенерация (кости, рыхлая соединительная ткань, кроветворная система, эндотелий, мезотелий, слизистые оболочки кишечного тракта, дыхательных путей и мочеполовой системы).

2. Ткани и органы, для которых характерна ***клеточная и внутриклеточная*** регенерация (печень, почки, легкие, гладкие и скелетные мышцы, вегетативная нервная система, эндокринная, поджелудочная железа).

3. Ткани, для которых характерна, преимущественно, ***внутриклеточная*** регенерация (миокард) или исключительно внутриклеточная регенерация (клетки ганглиев центральной нервной системы). Она охватывает процессы восстановления макромолекул и клеточных органелл путем сборки элементарных структур или путем их деления (митохондрии).

В процессе эволюции сформировалось 2 типа регенерации ***физиологическая*** и ***репаративная.***

Физиологическая регенерация — это естественный процесс восстановления элементов организма в течениие жизни. Например, восстановление эритроцитов и лейкоцитов, смена эпителия кожи, волос, замена молочных зубов на постоянные. На эти процессы влияют внешние и внутренние факторы.

Репаративная регенерация — это восстановление органов и тканей, утраченных при повреждении или ранении. Процесс происходит после механических травм, ожогов, химических или лучевых поражений, а также в результате болезней и хирургических операций.

Репаративная регенерация подразделяется на ***типичную*** (гомоморфоз) и ***атипичную*** (гетероморфоз). В 1-м случае регенерирует орган, который был удален или разрушен, во 2-м — на месте удаленного органа развивается другой.

Атипичная регенерация чаще встречается у беспозвоночных.

Регенерацию стимулируют гормоны ***гипофиза*** и ***щитовидной железы.*** Различают несколько *способов регенерации*:

1. ***Эпиморфоз*** или полная регенерация — восстановление раневой поверхности, достраивание части до целого (например, отрастание хвоста у ящерицы, конечности у тритона).

2. ***Морфоллаксис*** — перестройка оставшейся части органа до целого, только меньших размеров. Для этого способа характерна перестройка нового из остатков старого (например, восстановление конечности у таракана).

3. ***Эндоморфоз*** — восстановление за счет внутриклеточной перестройки ткани и органа. Благодаря увеличению числа клеток и их размеров масса органа приближается к исходному.

У позвоночных репаративная регенерация осуществляется в следующей форме:

1. ***Полная регенерация*** — восстановление исходной ткани после ее повреждения.

2. ***Регенерационная гипертрофия***, характерная для внутренних органов. При этом раневая поверхность заживает рубцом, удаленный участок не отрастает и форма органа не восстанавливается. Масса оставшейся части органа увеличивается за счет увеличения числа клеток и их размеров и приближается до исходной величины. Так у млекопитающих регенерирует печень, легкие, почки, надпочечники, поджелудочная, слюнные, щитовидная железа.

3. ***Внутриклеточная компенсаторная гиперплазия*** ультраструктур клетки. При этом на месте повреждения образуется рубец, а восстановление исходной массы происходит за счет увеличения объема клеток, а не их числа на основе разрастания (гиперплазии) внутриклеточных структур (нервная ткань).

Системные механизмы обеспечиваются взаимодействием регуляторных систем: ***нервной, эндокринной*** и ***иммунной.***

Нервная регуляция осуществляется и координируется ЦНС. Нервные импульсы, поступая в клетки и ткани, вызывают не только возбуждение, но и регулируют химические процессы, обмен биологически активных веществ. В настоящее время известно более 50 нейрогормонов. Так, в гипоталамусе вырабатывается вазопрессин, окситоцин, либерины и статины, регулирующие функцию гипофиза. Примерами системных проявлений гомеостаза являются сохранение постоянства температуры, артериального давления.

С позиций гомеостаза и адаптации, нервная система является главным организатором всех процессов организма. В основе приспособления, уравновешивания организмов с окружающими условиями, по Н.П. Павлову, лежат рефлекторные процессы. Между разными уровнями гомеостатического регулирования существует частная иерархическая соподчиненность в системе регуляции внутренних процессов организма (рисунок 12).



Рисунок 12 — Иерархическая соподчиненность в системе регуляции внутренних процессов организма

Самый первичный уровень составляют гомеостатические системы клеточного и тканевого уровня. Над ними представлены периферические нервные регуляторные процессы типа местных рефлексов. Далее в этой иерархии располагаются системы саморегуляции определенных физиологических функций с разнообразными каналами «обратной связи». Вершину этой пирамиды занимает кора больших полушарий и головной мозг.

В сложном многоклеточном организме как прямые, так и обратные связи осуществляются не только нервными, но и гормональными (эндокринными) механизмами. Каждая из желез, входящая в эндокринную систему, оказывает влияние на прочие органы этой системы и, в свою очередь, испытывает влияние со стороны последних.

Эндокринные механизмы гомеостаза по Б. М. Завадскому, это — механизм плюс-минус взаимодействия, т. е. уравновешивание функциональной активности железы с концентрацией гормона. При высокой концентрации гормона (выше нормы) деятельность железы ослабляется и наоборот. Такое влияние осуществляется путем действия гормона на продуцирующую его железу. У ряда желез регуляция устанавливается через гипоталамус и переднюю долю гипофиза, особенно при стресс-реакции.

Эндокринные железы можно разделить на 2 группы по отношению их к передней доле гипофиза. Последняя считается центральной, а прочие эндокринные железы — периферическими. Это разделение основано на том, что передняя доля гипофиза продуцирует так называемые тропные гормоны, которые активируют некоторые периферические эндокринные железы. В свою очередь, гормоны периферических эндокринных желез действуют на переднюю долю гипофиза, угнетая секрецию тропных гормонов.

Реакции, обеспечивающие гомеостаз, не могут ограничиваться какой-либо одной эндокринной железой, а захватывает в той или иной степени все железы. Возникающая реакция приобретает цепное течение и распространяется на другие эффекторы. Физиологическое значение гормонов заключается в регуляции других функций организма, а потому цепной характер должен быть выражен максимально.

Постоянные нарушения среды организма способствуют сохранению его гомеостаза в течение длительной жизни. Если создать такие условия жизни, при которых ничто не вызывает существенных сдвигов внутренней среды, то организм окажется полностью безоружен при встрече с окружающей средой и вскоре погибает.

Объединение в гипоталамусе нервных и эндокринных механизмов регуляции позволяет осуществлять сложные гомеостатические реакции, связанные с регуляцией висцеральной функции организма. Нервная и эндокринная системы являются объединяющим механизмом гомеостаза.

Примером общей ответной реакции нервных и гуморальных механизмов является состояние стресса, которое развивается при неблагоприятных жизненных условиях и возникает угроза нарушения гомеостаза. При стрессе наблюдается изменение состояния большинства систем: мышечной, дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, органов чувств, кровяного давления, состава крови. Все эти изменения являются проявлением отдельных гомеостатических реакций, направленных на повышение сопротивляемости организма к неблагоприятным факторам. Быстрая мобилизация сил организма выступает как защитная реакция на состояние стресса.

При «соматическом стрессе» решается задача повышения общей сопротивляемости организма по схеме, приведенной на рисунке 13.

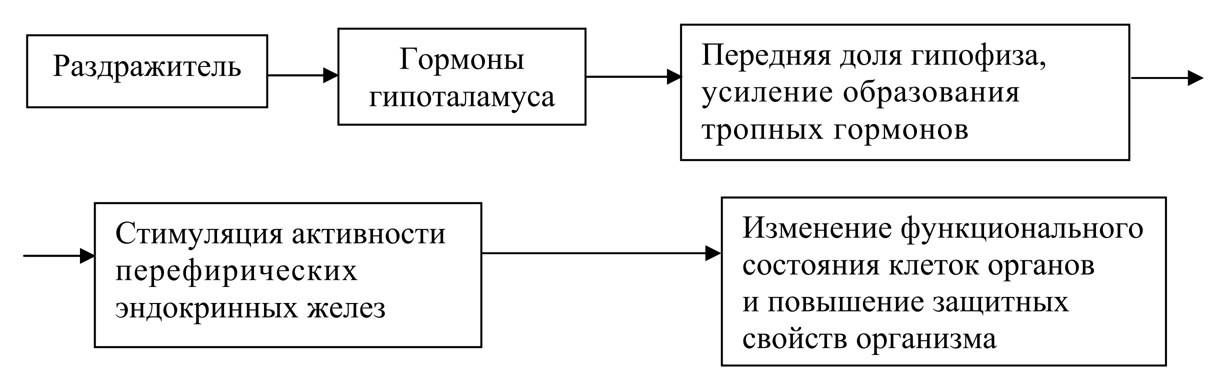


Рисунок 13 — Схема повышения общей сопротивляемости организма при «соматическом стрессе»

В случае «психического стресса» при болевом и эмоциональном воздействии включаются дополнительно функциональные изменения состояния коры больших полушарий, лимбической системы головного мозга, симпатической нервной системы, клеток мозгового слоя надпочечников, что завершается выбросом в кровь адреналина.

Гомеостатические механизмы, активные в состоянии стресса, способны противостоять неблагоприятным условиям до определенного предела.

В развитии стресс-реакции различают *3 стадии*:

1) мобилизация защитных механизмов или тревоги;
2) повышение сопротивляемости организма;
3) истощение защитных механизмов.

Первые 2 — соответствуют сохранению гомеостаза, третья наступает при чрезмерных воздействиях и приводит к срыву механизмов гомеостаза.

13.4 Хронобиология и ее медицинское значение

Все жизненные процессы организма подчинены строгой ритмичности: суточной, месячной, годовой и т. д. Установлено, что проблемы влияния геофизических факторов на процессы адаптации человека тесно соприкасаются с проблемами биоритмологии. Главный признак ритмических процессов — их повторяемость. Под ритмами понимают периодически повторяющиеся явления природы (А. М. Эмме, 1967). Ритмические колебания функций организма называют биологическими ритмами. Их можно охарактеризовать как регуляторные количественные и связанные с ними качественные изменения некоторых особенностей биологических процессов, происходящих на разных уровнях организации живого: клеточном, тканевом, организменном и популяционном.

Ритм нервной системы определяет ритм возбуждения и торможения. Эндокринные железы имеют суточную ритмическую деятельность и, в то же время, определяют ритмы некоторых функций организма. Всем клеткам организма свойственен самостоятельный суточный ритм, не зависящий от гормонов.

Биологические ритмы, совпадающие по длительности с соответствующими геофизическими циклами, называют «экологическими» или «адаптационными». Это многолетние, годовые, сезонные, лунные, приливно-отливные и суточные изменения жизнедеятельности.

По степени зависимости от внешних условий биологические ритмы разделяют на ***экзогенные*** и ***эндогенные.***

Экзогенные ритмы зависят от ритмики геофизических и космических факторов (фотопериодизация, температура, атмосферное давление, гравитация и т. д.).

Эндогенные ритмы совершаются при постоянных внешних условиях. Чаще всего — это суточные ритмы жизненных функций организма (митотическое деление клеток, секреция гормонов и т. д.).

Анализ хронобиологических закономерностей в общебиологическом эволюционном плане способствует глубокому изучению биологических механизмов гомеостаза человека и целенаправленному использованию эффективных средств, повышающих устойчивость к экстремальным факторам.

Оценивая гомеостаз организма в старости, следует иметь в виду *2 важных обстоятельства*:

1. Все гомеостатические величины сложнорегулируемы. Один и тот же уровень обмена и функции имеет в разные возрастные периоды неодинаковое внутреннее обеспечение. Так, артериальное давление у пожилых и молодых людей существенно не различается. Однако у молодых оно поддерживается за счет увеличения частоты сокращений сердца, а у пожилых — за счет высокого тонуса сосудов.

2. Исходный уровень ряда функций в разные возрастные периоды различается несущественно. Вместе с тем, надежность, потенциальные возможности, диапазон приспособления функций при старении существенно падают. Если использовать функциональные нагрузки, то отчетливо выявляются возрастные различия в уровне деятельности организма. Так, после физической нагрузки у пожилых людей уровень артериального давления, ритм сердечных сокращений, работа сердца, потребление кислорода медленнее возвращаются к исходной величине.

Следовательно, приспособительные механизмы, возникающие в ходе старения, оказываются уже недостаточными, чтобы сохранить уровень обмена и функции при различных нагрузках.

Итак, гомеостаз является важной проблемой современной биологии и медицины, потому что явление гомеостаза означает не только сохранение постоянства, а оптимальное восстановление и приспособление организма в онтогенезе к условиям окружающей среды. С механизмами гомеостаза в онтогенезе связано качественное изменение свойств организма и его реактивность. Сама болезнь по своей биологической сущности также представляет собой проблему гомеостаза, нарушение его механизмов и путей восстановления. На основе закономерностей гомеостаза проводится разработка эффективных методов гигиены и рациональной терапии.

ГЛАВА 14
ГЕНЕТИКА ПОПУЛЯЦИЙ

14.1 Популяционная структура вида. Популяция, ее экологическая и генетическая характеристики

Виды живых организмов представлены в природе популяциями. ***Популяция*** — достаточно многочисленная совокупность особей одного вида, в течение длительного времени населяющих определенную территорию, внутри которой осуществляется свободное скрещивание и которая в той или иной мере изолирована от соседних совокупностей особей этого же вида.

Популяция представляет экологическое, морфофизиологическое и генетическое единство особей вида. В эволюционном процессе она является неделимой единицей, т. е. является самостоятельной эволюционной структурой. Популяция является элементарной эволюционной единицей.

Эволюционируют не особи, а группы особей — популяции. Это самая мелкая из групп, способная к самостоятельной эволюции. Популяции характеризуются экологическими и генетическими особенностями.

Экологическая характеристика — величина занимаемой территории, плотность, численность особей, возрастная и половая структура, популяционная динамика.

Генетическая характеристика — генофонд популяции (полный набор генов популяции).

14.2 Генофонд популяции. Закон Харди-Вайнберга, его использование для расчетов частот генов и гомо- и гетерозигот в человеческих популяциях

Генофонд описывают в частотах встречаемости аллельных вариантов генов или концентрации.

Генофонд популяции характеризуется:

1. ***Единством***. Единство генофонда популяции заключается в характеристике вида, как закрытой системы, сохранять свою однородность по наследственным свойствам.

2. ***Генетическим полиморфизмом.*** Природные популяции гетерогенны, они насыщены мутациями. При отсутствии давления внешних факторов эта гетерогенность находится в определенном равновесии.

3. ***Динамическим равновесием генов***.

В популяцию входят особи как с доминантными, так и с рецессивными признаками, не находящимися под контролем естественного отбора. Однако, доминантная аллель не вытесняет рецессивную. Обнаруженная закономерность называется ***законом Харди-Вайнберга*** для идеальной популяции. Это популяция с большой численностью, свободным скрещиванием (панмиксия), отсутствием мутаций, миграций и естественного отбора.

Закон Харди-Вайнберга был сформулирован независимо друг от друга Годфри Харди и Вильгельмом Вайнбергом в 1908 г. Закон представляет собой математическую модель, которая описывает влияние размножения на аллельные и генотипические частоты в популяции.

Закон Харди-Вайнберга соблюдается только при принятии некоторых допущений и может быть сформулирован как: в большой, панмиксной популяции, где нет отбора, мутаций, миграций, наблюдается постоянство распределения гомо- и гетерозигот.

Для аутосомного локуса с 2-мя аллелями это соотношение можно записать как (формула 4):

$$(p+q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 \qquad (4)$$

Допущения закона Харди-Вайнберга:

1. Популяция должна быть достаточно большой, теоретически — неограниченного размера.

2. Частоты аллелей в популяции не должны быть подвержены действию отбора, мутаций, миграций и дрейфа генов.

3. В популяции должно происходить случайное скрещивание. В то же время, существуют ассортативные скрещивания, которые влияют на аллельные частоты в популяции. Это неслучайные скрещивания, когда особи

с определенным генотипом или фенотипом (сходным или различным) скрещиваются между собой чаще, чем это ожидается. Если пары образованы особями с близкими фенотипами, то говорят о положительной ассортативности, а если фенотипы различаются — об отрицательной. У человека, по-видимому, существует положительная ассортативность браков по таким вариабельным признакам, как рост, цвет кожи, интеллект, хотя эта корреляция часто не очень высока (Фогель, Мотульски, 1997).

Следствия закона Харди-Вайнберга:

1. Если популяция находится в равновесии по Харди-Вайнбергу, то она не эволюционирует, т. е. размножение, как таковое, не влияет на частоты генов в популяции.

2. Если популяция находится в равновесии по Харди-Вайнбергу, то частоты аллелей определяют генотипические частоты. Это следует из математического выражения закона.

3. Популяция достигает равновесных частот p^2, $2pq$ и q^2 уже в 1-м поколении, при условии случайного скрещивания.

Если частота гена ***A*** равна ***p***, а частота гена ***a*** равна ***q***, то их концентрация: $\boldsymbol{Ap + aq = 1}$.

Сочетание гамет дает распределение генотипов по формуле 5:

$$\boldsymbol{(Ap + aq)(Ap + aq) = AA\,p^2 + Aa\,2pq + aa\,q^2} \qquad (5)$$

Величины $\boldsymbol{p^2}$, $\boldsymbol{2pq}$ и $\boldsymbol{q^2}$ — остаются постоянными, этим объясняется тот факт, что особи с рецессивными признаками сохраняются наряду с доминантными. Соотношение гомо- и гетерозигот не меняется при разных вариантах реципрокных скрещиваний:

Математическое выражение закона Харди-Вайнберга для аутосомного локуса с 3-мя аллелями (формула 6):

$$(p + q + r)^2 = p^2 + 2pq + q^2 + 2pr + 2qr + r^2 \qquad (6)$$

14.3 Популяционная структура человечества

В генетике человека, популяция — это группа людей, занимающих определенную территорию и свободно вступающих в брак. По численности они бывают большие и малые. Крупные популяции человека состоят не из одной, а нескольких антропологических групп, отличающихся по происхождению и рассеянных на больших территориях. Такие популяции включают более 4 тыс. человек. Человеческая популяция не является панмиксной, а представляет огромную совокупность многочисленных замкнутых групп.

Эволюционные факторы, действующие на популяции людей, приводят к изменению генофонда. Влияние элементарных эволюционных факторов на изменение генофонда человеческих популяций сводится к действию ***мутационного процесса, миграциям, дрейфу генов, естественному отбору.***

Мутационный процесс является постоянно действующим элементарным эволюционным фактором. Он обеспечивает изменчивость популяции по отдельным генам. Мутации являются элементарным эволюционным материалом. Частота возникновения отдельных спонтанных мутаций находится в пределах 10^{-4}-10^{-8}. Давление мутационного процесса определяется изменением частоты аллеля по отношению к другому. Мутационный процесс постоянно поддерживает гетерогенность популяции, однако численность преобладания гетерозигот **Аа** над гомозиготами **аа** существенна, т. к. большинство патологических мутаций рецессивно. Учитывая большое количество генов у человека, следует предположить, что до 10 % его гамет несут мутантные гены. Доминантные мутации проявляются уже в первом поколении и подвергаются действию естественного отбора сразу. Рецессивные — накапливаются, проявляются фенотипически только в гомозиготном состоянии. Накопление мутантных аллелей создает гетерогенность популяции и способствует комбинативной изменчивости. Средняя степень гетерозиготности у человека составляет 6,7 %, а в целом у позвоночных — 6 %. Учитывая, что у человека имеется около 32 тыс. структурных генов, то это означает, что каждый человек гетерозиготен более чем по 2 тыс. локусам. При этом, теоретически возможное число различных типов гамет составляет 2^{2150}. Такое число гамет не может образоваться не только у отдельного человека, но и у всего человечества за все время его существования. Это значение значительно больше числа протонов и нейтронов во Вселенной.

Дрейф генов — это колебания частот генов в ряду поколений, вызываемые случайными причинами, например малочисленностью популяций. Дрейф генов — процесс совершенно случайный и относится к особому классу явлений, называемых ошибками выборки. Общее правило состоит в том, что величина *ошибки выборки* находится в обратной зависимости от *величины выборки*. Применительно к живым организмам это означает, что чем меньше число скрещивающихся особей в популяции, тем больше изменений, обусловленных дрейфом генов, будут претерпевать частоты аллелей.

Случайный рост частоты одной какой-либо мутации обычно обусловливается преимущественным размножением в изолированных популяциях. Это явление называется ***«эффектом родоначальника»***. Он возникает, когда несколько семей создают новую популяцию на новой территории. В ней поддерживается высокая степень брачной изоляции, что способствует закреплению одних аллелей и элиминацию других. Последствия «эффекта» — неравномерное распределение наследственных заболеваний человеческих популяций на земле.

Случайные изменения частот аллелей, подобные тем, которые обусловлены «эффектом родоначальника», возникают и в случае, если в популяции в процессе эволюции происходит резкое сокращение численности.

Дрейф генов *приводит к:*

1) изменению генетической структуры популяций: усилению гомозиготности генофонда;

2) уменьшению генетической изменчивости популяций;

3) дивергенции популяций.

Изоляция — это ограничение свободы скрещивания. Она способствует дивергенции — разделению популяций на отдельные группы и изменению частот генотипов. В человеческих популяциях более существенной является социально-этологическая изоляция. Она включает религиозные, морально-этические ограничения браков, сословное, клановое, имущественное, профессиональное и др. Изоляции популяций приводят к родственным бракам, инбридингу и дрейфу генов. Родственные браки бывают:

1) инцестные (запретные) — между родственниками 1-й степени;

2) кровнородственные — между родственниками 2-й и 3-й степени родства.

Они приводят к проявлению рецессивных патологических генов в гомозиготном состоянии, что способствует смертности.

Миграция или ***поток генов*** — это перемещение особей из одной популяции в другую и скрещивание иммигрантов с представителями местной популяции. Поток генов не изменяет частот аллелей у вида в целом, однако в локальных популяциях они могут измениться, если исходные частоты аллелей в них различны. Достаточно даже незначительной миграции, такой как одна особь на тысячу за поколение, для предотвращения дифференциации популяций умеренной величины.

Естественный отбор выполняет в человеческих популяциях функцию стабилизации генофонда, а также поддержания наследственного разнообразия. Основное назначение действия естественного отбора — сохранение особей с полезными и гибель с вредными признаками, а также дифференциальное размножение (вклад особи в генофонд популяции при избирательном размножении).

Частота некоторых генов в популяции человека меняется под влиянием отбора. Подтверждением действия отбора в популяциях человека служат факты спонтанных абортов и перинатальной смертности у человека. Так, более 42 % спонтанных абортов происходит вследствие летального эффекта хромосомных аномалий. Хромосомные аномалии вызывают спонтанные аборты, которые достигают в течение 1-го триместра беременности — 70 %, во 2-м — 30 %, в 3-м — 4 %. Перинатальная смертность в 6,2 % случаев обусловлена хромосомной патологией. Среди мертворождений — 6 % имеют летальные хромосомные аномалии.

Действие отбора обеспечивает способность организма вносить вклад в генетический состав будущего поколения. Это осуществляется двумя путями:

1) отбор на выживаемость;

2) использование генетических факторов, влияющих на размножение.

Изменение в генофондах популяций всегда происходит под влиянием сложного комплекса эволюционных факторов. Важное значение имеет соотношение отбора и давлений мутаций. Если данный аллель поддерживается отбором, тогда носители этого аллеля, как более приспособленные, характеризуются преимущественным размножением. В результате отбор вытесняет все другие аллели. Естественный отбор в человеческих популяциях действует как против ***гомозигот*** (доминантных и рецессивных), так и гетерозигот.

Особая ситуация складывается, когда отбор увеличивает выживаемость гетерозиготных особей при полном выщеплении гомозиготных форм до периода размножения. Эта форма отбора получила название ***контротбор.*** При этом характерно, что гетерозиготы (**Аа**) более жизнеспособны, чем каждая из гомозигот (**АА, аа**) в отдельности. Явление контротбора можно рассмотреть на примере серповидноклеточной анемии у человека. Особи, гомозиготные по гену $\mathbf{Hb^A}$ **(**$\mathbf{Hb^A\ Hb^A}$**),** страдают от малярии, в то время как гетерозиготы **(**$\mathbf{Hb^A\ Hb^S}$**)** вполне здоровы, при этом, их эритроциты содержат и $\mathbf{Hb^A}$ и $\mathbf{Hb^S}$. Частота таких гетерозигот в Западной Африке составляет около 40 %, тогда как среди негров США — только 9 %. Обладатели генотипа $\mathbf{Hb^A\ Hb^S}$ устойчивы против возбудителя тропической малярии, что особенно важно для детей в возрасте от 6 мес. до 5 лет. До 6 мес. дети имеют пассивный иммунитет, полученный от матери, а после 5 лет они развивают активный иммунитет против паразита. При устойчивости против малярии гетерозигот $\mathbf{Hb^A\ Hb^S}$ ожидается, что частота гена $\mathbf{Hb^S}$ должна быть выше в наиболее малярийных районах мира, что в действительности так и есть. Наличие же $\mathbf{Hb^S}$ среди американских негров свидетельствует об их происхождении из районов высокой концентрации гетерозигот.

14.4 Генетический полиморфизм, его биологические, медицинские и социальные аспекты

Полиморфизм (многоформность) — любое разнообразие форм одного и того же вида организмов. Полиморфизм является наиболее универсальным явлением жизни. Дж. Б. С. Холдейн назвал человека самым полиморфным видом на Земле. У человека полиморфны практически все признаки (цвет глаз, волос, форма носа и черепа, группа крови и т. д.). Полиморфизм может быть результатом как дискретной внутрипопуляционной изменчивости наследственного характера, так и может определяться нормой реакции.

Генетический полиморфизм возникает благодаря закреплению в популяции разных мутаций. Поэтому его классифицируют на: ***генный, хромосомный*** и ***геномный.***

Генный полиморфизм обусловлен наличием 2-х или более аллелей. Например, способность людей ощущать вкус фенилтиомочевины определяется доминантным аллелем (**TT, Tt**), рецессивные гомозиготы (**tt**) — его не ощущают. Наследование групп крови определяют 3 аллели — $\mathbf{I^A}$, $\mathbf{I^B}$, $\mathbf{I^0}$. Хромосомный полиморфизм связан с хромосомными аберрациями, а геномный — с изменением наборов хромосом в кариотипе (гетероплоидия).

Полиморфные генетические системы по их предполагаемой природе включают в себя 3 группы полиморфизмов: ***транзиторный, нейтральный, балансированный.***

Транзиторный полиморфизм объясняется сменой генетического состава популяции по рассматриваемому локусу. Один новый аллель в изменившихся условиях среды становится более выгодным и заменяет «исходный». Такой полиморфизм не может быть стабильным потому, что благодаря естественному отбору рано или поздно «исходный» аллель будет вытеснен новым и популяция будет мономорфной по «новому» аллелю. Скорость такого процесса нельзя заметить на протяжении жизни одного поколения.

При ***нейтральном полиморфизме*** из-за случайных стохастических процессов (дрейф генов, эффект основателя) происходит случайное изменение частот аллелей. Например, возникновения различий в адаптивно-индифферентных признаках (приросшая или свободная мочка уха). Изменения генных частот по этим признакам осуществляется по механизму дрейфа генов, чем и объясняется нейтральный тип их эволюции.

Балансированный полиморфизм — это полиморфизм, обусловленный сложным балансом между отбором против обеих гомозигот в пользу гетерозиготы. Рецессивный генотип подвергается более сильной элиминации, чем доминантный. Различия в скорости элиминации 2-х этих генотипов поддерживают постоянное, стабильное равновесное существование в популяции обеих аллелей с собственной для каждого частотой. Этим и объясняется стабильность такого полиморфизма. Наиболее полно изучены системы сбалансированного полиморфизма, связанные с отбором по малярии — аномальных гемоглобинов, талассемии, недостаточности эритроцитарного фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Стабильность этих полиморфизмов исчезает в связи с успехами борьбы с малярией. Балансированный полиморфизм превращается в транзиторный. Однако для снижения генных частот теперь уже полностью патологических генов, поскольку нет нужды в защите от малярии, должно пройти несколько десятков поколений.

Большое число открытых к настоящему времени полиморфных систем у человека со значительным числом аллелей приводит к тому, что практически каждый человек обладает уникальным набором генов, что позволяет говорить о биохимической и иммунологической индивидуальности

личности. Это имеет большое значение в медицинской практике, особенно в судебной экспертизе.

Обычно наследственная предрасположенность носит мультифакториальный характер и определяется множеством генов с преобладающим эффектом одного или нескольких генов. Для установления этих генов пользуются биохимическими и иммунологическими методами антропогенетики. В настоящее время описано более 130 полиморфных генных локусов, кодирующих полиморфные белки. Это белки-ферменты, антигены, транспортные белки и т. д. Высказываются суждения, что около 1/3 структурных генов человека должны иметь множественные аллели, т. е. кодировать полиморфные продукты метаболизма. В таком большом выборе для генетической рекомбинации заложена возможность возникновения индивидов с неблагоприятными сочетаниями генов, определяющих наследственную предрасположенность к заболеваниям. Учитывая генетический полиморфизм, для конкретного определения генетического фактора предрасположения к болезни сравнивают частоту встречаемости тех или иных полиморфных белков (антигенов) при данной болезни и в контрольной группе здоровых людей. Имеются многочисленные сведения по ассоциациям болезней с иммунологическими маркерами — антигенами групп крови АВО, системы HLA, с гаптоглобинами крови и с секретором. В частности, установлена предрасположенность людей со 2-й группой (А) крови к раку желудка, толстой кишки, яичника, шейки матки, ревматизму, ишемической болезни сердца, тромбоэмболиями и т. д. Люди с 1-й группой крови (0) предрасположены к заболеваниям язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и т. д.

14.5 Генетический груз, его биологическая сущность и медицинское значение

Исследованиями С. С. Четверикова, Н. В. Тимофеева-Ресовского, Н. П. Дубинина, В. Г. Добжанского в 30-х гг. было показано широкое распространение в природе летальных мутаций, что представляло собой открытие феномена генетического груза. Генетический груз можно определить как относительное снижение жизнеспособности особей в популяции по сравнению с особями с оптимальным генотипом.

Человек подчиняется всем тем же законам мутационной и популяционной генетики, что и все другие организмы. Для него также характерен генетический груз. Об этом говорят факты широкого распределения у человека врожденных наследственных заболеваний. Среди них много заболеваний, обусловленных наличием рецессивных генов. В этом случае больной ребенок рождается от внешне здоровых родителей. По подсчетам имеется около 100 разных наследственных болезней, которые в каждом поколении поражают около 4 % новорожденных. Объем генетического

груза и его природу у человека изучают путем анализа последствий от родственных браков. Потомки от брака родственников испытывают на себе влияние генетического груза в виде высокого процента мертворождений и высокой смертности до года и выше. Так, по наблюдениям, проведенным во Франции (В. Сэттер, 1958), мертворожденные в родственных браках составляют от 26 до 50 на 1000 рожденных, тогда как у не родственников — от 19 до 21 на 1000 рожденных. Генетический груз понимается не только как летальные мутации, переходящие в гомозиготное состояние, но и весь спектр мутаций, понижающий адаптивные свойства особей. В популяции различают генетический груз 3-х видов: ***мутационный, сбалансированный, субституционный (переходный).***

Мутационный груз возникает за счет повторных мутаций. Его объем определяется частотой мутаций во всех локусах, дающих отрицательные изменения.

Сбалансированный груз имеет место тогда, когда отбор в разных направлениях действует на гомозиготы и гетерозиготы (пример с **HbS**).

Субституционный груз возникает при изменениях в условиях среды, когда аллель, ранее обеспечивающий адаптивную норму, становится отрицательным. В этих условиях частоты обеих аллелей — старого, потерявшего приспособительное значение, и нового — еще достаточно велики, это вызывает полиморфизм и заметное проявление генетического груза за счет старого аллеля.

Проблема генетического груза у человека имеет большое значение для современной медицины, т. к. наследственные заболевания приобретают все больший удельный вес в отягощении человечества болезнями. Знания генетики наследственных болезней, степени насыщенности ими популяций, географии патологических генов необходимы для практической медицины. Эти проблемы исключительно важны для антропологии, для понимания будущей биологической эволюции человека. Вопрос о генетическом грузе у человека приобретает особое значение в связи с проблемами защиты окружающей среды от загрязнений.

14.6 Частота наследственных заболеваний в человеческих популяциях

По обобщенным данным, ориентировочная частота всех наследственных моногенных болезней составляет в общем населении 1–2 %. Однако за этими цифрами скрываются большие различия в частоте разных болезней, между разными географическими и этническими популяциями, между разными возрастными группами. Выяснение частоты наследственных болезней — дело непростое, для большинства даже развитых стран надежные сведения получены лишь для немногих форм болезней. Что касается конкретных заболеваний (моногенных, связанных с хромосомными абберациями или изменениями числа хромосом), то средняя частота указывалась нами ранее (лекция 10).

По данным Гомельского городского роддома на 23440 родов в 1994 г. насчитывалось 133 врожденных пороков из них: 54 — дефект невральной трубки, 7 — хромосомные аномалии (Дауна, Патау, Эдвардса).

ГЛАВА 15
ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАРАЗИТИЗМА. ВВЕДЕНИЕ В ПАРАЗИТОЛОГИЮ

15.1 Паразитизм как форма экологических связей в природе

Паразитизм представляет собой одну из форм симбиотических взаимоотношений между организмами. ***Симбиозом следует считать любое сожительство организмов, относящихся к разным видам.*** Все случаи симбиоза можно разделить на 3 категории: обоюдополезный симбиоз (мутуализм), симбиоз с односторонней пользой без ущерба для другого партнера (синойкия и комменсализм), а также антагонистический симбиоз (паразитизм). ***Мутуализм*** — это обоюдополезный симбиоз. Примером мутуализма являются лишайники, образованные гифами гриба и одноклеточными водорослями. ***Синойкия*** («квартиранство») — симбиоз, при котором один вид использует другой как жилище без ущерба для партнера. Рыбка горчак откладывает икринки в мантийную полость двустворчатых моллюсков. Икринки развиваются, не принося вреда моллюску. ***Комменсализм*** («нахлебничество») — симбиоз, при котором один вид использует продукты жизнедеятельности другого вида в качестве пищи и не причиняет ему вреда. В раковинах рака-отшельника обитают кольчатые черви рода *Nereis*, поедающие остатки пищи рака.

Паразитизм *— это форма сожительства 2-х организмов разных видов, при которой один организм (паразит) использует другого (хозяина) как источник питания и среду существования, причиняя ему вред, но, как правило, не уничтожая его.*

Паразитизм, как и хищничество, характеризуется антагонистическими взаимоотношениями партнеров (паразита и хозяина), но в отличие от хищничества, паразит, как правило, не убивает своего хозяина, а использует его как среду обитания и источник питания в течение более или менее длительного времени. Тем не менее, гибель хозяина может наступить вследствие вызванного паразитом заболевания. При этом, как правило, происходит гибель и самого паразита. Поэтому в процессе эволюции паразитарных систем антагонизм во взаимоотношениях между паразитом и хозяином уменьшается.

15.2 Происхождение паразитизма

Паразитизм как явление живой природы возник у свободноживущих организмов в результате различных форм симбиоза и хищничества. Допускается, что паразитизм появился вскоре после возникновения жизни. Возникновение экто- и эндопаразитизма шло по-разному.

Возникновение эктопаразитизма:

1. *Переход от хищничества к паразитизму.* Эктопаразитизм формировался, прежде всего, у свободноживущих хищных клещей, насекомых и других животных за счет удлинения сроков питания и времени пребывания на хозяине**.** Большую роль в этом имела полифагия (наличие большого количества источников питания) с последующим переходом к монофагии и специализации питания, в частности, к питанию кровью. Насекомые, имея колюще-сосущий ротовой аппарат, могут переходить от преимущественного питания соками растений к питанию кровью позвоночных животных. Возможность такого происхождения эктопаразитизма подтверждается тем, что ряд кровососущих насекомых (клещи, комары и др.), преимущественно, питающихся кровью, продолжают использовать для питания и соки растений.

2. *Переход от синойкии к паразитизму.* Этому способствует сидячий образ жизни. Усоногие рачки прикрепляются к подводным предметам, а ряд видов этих рачков прикрепляются к живым организмам. Один из видов этих рачков стал глубоко внедряться в кожу китов. Здесь возможен переход от синойкии к паразитизму.

3. *Переход от комменсализма к паразитизму.* Считается, что пухоеды — эктопаразиты птиц произошли от членистоногих, сначала поселявшихся в гнездах и питавшихся скапливающимися там растительными и животными остатками, а со временем перешедших к питанию перьями обитателей гнезда.

Возникновение эндопаразитизма:

1. Кишечный эндопаразитизм, как наиболее распространенный, формировался *в результате случайного заноса цист простейших и яиц гельминтов в желудочно-кишечный тракт* животного или человека. В редких случаях это способствовало установлению паразитических отношений.

2. *Переход от эктопаразитизма к эндопаразитизму.* Один из пухоедов пеликана мигрировал с перьев в его подклювье и начал питаться кровью.

3. Некоторые виды перешли к паразитизму благодаря способности их предков *некоторое время жить в каких-либо организмах на положении ложных паразитов.*

4. Эндопаразитизм мог возникнуть также *в результате изменения инстинкта откладки яиц не на гниющий органический материал, а на раневую поверхность или в полости тела человека*, сообщающиеся с внешней средой (вольфартова муха).

5. Кровепаразитизм рассматривается как *вторичное явление, явившееся следствием первичного кишечного паразитизма.* При этом считают, что современные кровепаразиты позвоночных (например, плазмодии) были кишечными паразитами беспозвоночных, а с переходом хозяев к гематофагии приспособились к жизни в кровяном русле позвоночных, сохранив при этом связь и с беспозвоночными.

15.3 Медицинская паразитология, ее задачи. Роль трудов В. А. Догеля, Е. Н. Павловского, К. И. Скрябина и других ученых в развитии медицинской паразитологии

Паразитизм как биологический феномен изучает специальная биологическая дисциплина, получившая название паразитология. ***Паразитология*** *— это раздел биологии, изучающий биологию и экологию паразитов, их взаимоотношения с хозяевами и окружающей средой, а также вызываемые ими болезни и меры борьбы с ними у человека, животных и растений.* В зависимости от последнего паразитология подразделяется на медицинскую, ветеринарную и фитопаразитологию.

Медицинская паразитология *изучает биологию и экологию паразитов человека, вызываемые ими заболевания, методы их диагностики, лечения и профилактики, а также научные основы борьбы с этими паразитами.*

Медицинская паразитология направлена на решение *3-х основных задач*:

— изучение морфологии, биологии, экологии и систематики паразитов человека;

— выяснение характера взаимодействия паразитов с организмом человека с целью познания механизмов развития заболеваний, вызываемых ими;

— разработку методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний, вызываемых паразитами, и способов борьбы с ними.

Как самостоятельная наука медицинская паразитология сформировалась во II половине XIX в. В ее развитие весомый вклад внесли такие ученые, как В. А. Догель, Е. Н. Павловский, К. И. Скрябин и др.

К. И. Скрябин (1878–1972) основал отечественную гельминтологию, выдвинул учение о девастации. Достижения в этой области позволили резко сократить на территории СССР распространенность многих паразитарных болезней.

В. А. Догель (1882–1955), В. Н. Беклемишев (1890–1962) и Е. Н. Павловский (1884–1955) заложили основы экологической паразитологии. Е. Н. Павловский предложил теорию паразитоценозов, сформулировал учение о природной очаговости инфекционных заболеваний.

15.4 Паразиты, их характеристика

*«**Паразиты** — это такие организмы, которые используют другие живые организмы в качестве источника пищи и среды обитания, возлагая при этом частично или полностью на своих хозяев задачу регуляции своих взаимоотношений с окружающей внешней средой»* (В. А. Догель, 1947).

Явление паразитизма носит всеобщий характер в природе. Известно свыше 50 тыс. видов паразитов, 500 из которых могут паразитировать у человека. Известно также явление сверхпаразитизма или гиперпаразитизма.

Сверхпаразиты — это организмы, паразитирующие на других паразитах. Так микроспоридии (тип *Microspora*) могут паразитировать в паразитических простейших (балантидиях), а также в паразитических нематодах и трематодах.

Формы паразитизма чрезвычайно разнообразны. Существуют разные классификации паразитов. С точки зрения обязательности паразитического образа жизни для данного вида, различают истинных и ложных, а также облигатных и факультативных паразитов.

При ***истинном паразитизме*** взаимоотношения между паразитом и хозяином являются закономерными и имеют эволюционную основу. Паразитология изучает в основном феномен истинного паразитизма.

Ложный паразитизм — явление для вида случайное. В нормальных условиях представители данного вида ведут свободный образ жизни. При попадании в организм хозяина ложный паразит может некоторое время сохранять жизнеспособность и нарушать жизнедеятельность хозяина. Примерами ложного паразитизма являются случаи обнаружения пиявок в носовой полости и носоглотке человека.

Облигатными паразитами являются виды, которые могут вести исключительно паразитический образ жизни (аскариды, острицы). ***Факультативные паразиты*** способны вести свободный образ жизни, но, попадая в организм хозяина, проходят в нем часть цикла своего развития и нарушают его жизнедеятельность. Таковы многие виды синантропных мух, личинки которых могут нормально развиваться либо в пищевых продуктах человека, либо в его кишечнике, вызывая кишечный миаз.

В зависимости от среды обитания паразитов делят на экто- и эндопаразитов. ***К эктопаразитам*** относят животных, обитающих на поверхности тела хозяина. К ним относятся, в основном, членистоногие. Эктопаразиты могут быть ***постоянными*** (например, вши), если весь жизненный цикл проводят на покровах тела животного, и ***временными*** (клещи, комары, мухи и др.), которые находятся на теле человека только в момент питания (сосания крови).

Эндопаразиты обитают внутри организма хозяина. Эндопаразитов в зависимости от локализации в организме человека классифицируют на: ***внутриклеточных*** (лейшмании, плазмодии, токсоплазма); ***тканевых*** (дизентерийная амеба, трипаносомы, балантидий, шистосомы, филярии, ришта, личинки трихинеллы, чесоточный зудень и др.); ***внутриорганных*** (описторхис, клонорхис, фасциола, парагонимус и др.); ***полостных*** (свиной и бычий цепни, широкий лентец, аскарида, острица, анкилостома, власоглав и др.). Все эндопаразиты являются постоянными паразитами человека.

Паразитов, которые паразитируют и развиваются в теле одного хозяина, называют ***моноксенными*** или однохозяинными. Например, карликовый цепень, острица паразитируют только у человека. Большинство моноксенных гельминтов (аскарида, власоглав, анкилостома и др.) для завер-

шения цикла развития обязательно нуждаются в выходе оплодотворенного яйца из хозяина во внешнюю среду.

Эндопаразиты, которые для завершения своего жизненного цикла нуждаются в 2-х и более разных хозяевах, называются ***гетероксенными*** или многохозяинными (малярийный плазмодий, свиной и бычий цепни, сосальщики и др.)

Гельминтов (паразитических червей) в зависимости от особенностей их жизненного цикла и механизма заражения делят на геогельминтов, биогельминтов и контактных гельминтов.

Геогельминты — это черви-паразиты, у которых развитие происходит без смены хозяев, а инвазионные личинки из оплодотворенных яиц развиваются в почве, так как им для этого необходим свободный кислород. Заражение ими человека происходит через немытые овощи, ягоды или зелень, на которых находятся инвазионные яйца (аскариды, власоглава), либо личинками при непосредственном контакте с почвой (анкилостомы, некатора).

Контактные гельминты — это такие черви-паразиты, цикл развития которых может полностью проходить в организме человека без выхода во внешнюю среду, а созревание яиц происходит в кишечнике хозяина (карликовый цепень) или завершается вскоре после их отложения на перианальных складках хозяина (через 4–6 часов у острицы). Заражение этими паразитами происходит при непосредственном контакте с больным или через предметы обихода.

Биогельминты — это черви паразиты, у которых жизненные циклы осуществляются обязательно со сменой хозяев (все трематоды, цестоды, филярии, трихинелла и др.).

15.5 Хозяева паразитов, их характеристика

С представлением о паразите неразрывно связано понятие о его хозяине. ***Хозяин паразита*** — это организм животного или человека, в теле или на теле которого обитает паразит временно или постоянно и размножается половым или бесполым путем.

Смена хозяина обусловлена стадийностью жизненного цикла паразита. Личиночные стадии, как правило, развиваются в организме одного вида, а половозрелые — в организме другого вида. Смена хозяев паразитами, в основном, обусловлена чередованием поколений, размножающихся половым или бесполым способами.

Окончательный или ***дефинитивный хозяин*** — тот, в теле которого паразит достигает половозрелой стадии и размножается половым путем. Так, человек является окончательным хозяином для большинства видов цестод, трематод, нематод.

Промежуточный хозяин — тот, в теле которого обитает личиночная стадия паразита и происходит его бесполое размножение. Человек являет-

ся промежуточным хозяином для малярийных плазмодиев, эхинококка, альвеококка и др. Для некоторых паразитов (описторхис, парагонимус, широкий лентец и др.) для завершения цикла развития требуется не 1, а 2 (или несколько) промежуточных хозяев.

Дополнительным называют 2-го промежуточного хозяина. Так, у описторхиса 2 промежуточных хозяина: 1-й — моллюск *Bithynia leachi*, 2-й (дополнительный) — многие виды карповых рыб (плотва, линь, язь, и др.).

Облигатные или ***обязательные хозяева*** — те, у которых паразиту обеспечивается наилучшая выживаемость, быстрый рост и наибольшая плодовитость. Понятие «облигатный хозяин» указывает на то, что организм хозяина является обязательной внешней средой для выживания паразита как вида. Между ними устанавливаются естественные закономерные биоценотические связи. Они приводят к биологическому равновесию между паразитом и хозяином и состоянию определенной взаимоадаптации. Человек является облигатным хозяином для дизентерийной амебы, аскариды, анкилостомы и других паразитов.

Факультативный хозяин — тот, в теле которого паразит может обитать, но не полностью адаптироваться. Например, человек является облигатным хозяином для лентеца широкого. Однако эта цестода может паразитировать и в организме лисицы (факультативного хозяина), но размеры паразита при этом не достигают большой длины, а срок жизни не превышает 2-х месяцев.

Организм ***потенциального хозяина*** является благоприятной средой для жизнедеятельности паразита, но последний в нем, как правило, не паразитирует. Между ними отсутствуют естественные биоценотические связи и состояние взаимоадаптации. Но при установлении биоценотических связей потенциальный хозяин может превратиться в облигатного.

Резервуарный хозяин — организм, в котором не происходит развитие паразита, а наблюдается лишь его накопление в инвазионной стадии. Резервуарный хозяин накапливает возбудителя и сохраняет инвазию, что способствует большей зараженности окончательного хозяина. Например, щука, поедая дополнительного хозяина широкого лентеца (карповых рыб), накапливает в своих тканях личиночные стадии (плероцеркоиды) паразита и таким образом выполняет функцию резервуарного хозяина.

15.6 Экологическая паразитология. Понятия «паразитарная система», «система паразит – хозяин». Взаимные морфофизиологические адаптации, возникающие в процессе формирования системы «паразит – хозяин». Паразитоценозы

Изучением экологических аспектов во взаимоотношениях между паразитом и хозяином на организменном и популяционном уровнях занимается экологическая паразитология. По определению К. Р. Кеннеди (1978),

экологическая паразитология *изучает распространение и динамику встречаемости паразитов в пространстве, во времени и у различных хозяев, а также факторы, регулирующие взаимоотношения хозяина с паразитом на уровне отдельных особей и на уровне популяций.*

Паразит и хозяин составляют единую взаимосвязанную, эволюционно сформированную систему, обитающую в определенных условиях среды. *Взаимодействуя между собой на организменном уровне, они составляют систему «паразит – хозяин», а на популяционном уровне — «паразитарную систему».*

Паразитарная система — это взаимодействующие между собой в биоценозе 2 или несколько видовых популяций, одна из которых является популяцией паразитов. Паразитарные системы, состоящие из 2-х компонентов (паразит – хозяин), называются ***двойными*** или ***двучленными***, а состоящими из трех компонентов (паразит – переносчик паразита – хозяин), называются ***тройными*** или ***трехчленными***. Паразитарные системы бывают ***простыми***, когда каждый ее компонент представлен популяцией одного вида, и ***сложными***, когда какой-либо компонент системы представлен популяциями разных видов. Пример простой двучленной паразитарной системы — аскарида – человек; простой трехчленной — риккетсии Провачека – вошь – человек; сложной двучленной — балантидий – человек, свинья.

В системе «паразит – хозяин» на организменном уровне возникают тесные взаимосвязи. Паразит оказывает болезнетворное воздействие на организм хозяина, которое называется ***патогенностью.*** Оно заключается в следующем:

— Во-первых, паразиты могут оказывать *механическое воздействие по месту нахождения*. Многие паразиты оказывают давление на органы и ткани в местах паразитирования, что может приводить к закрытию проходимости протоков, полостей, дыхательных путей, кровеносных сосудов, атрофии тканей или даже органа. Например, пузырь эхинококка вследствие механического давления вызывает атрофию печеночной паренхимы, цистицерки свиного цепня — атрофию мозговой ткани и т. д. Многие гельминты вызывают механическое повреждение тканей присосками, крючьями (например, свиной и бычий цепни) или их повреждение в процессе миграции (аскарида).

— Во-вторых — внутрикишечные паразиты *нарушают процессы поглощения и всасывания питательных веществ и витаминов в кишечнике человека*. Длина бычьего цепня может достигать 7–10 метров. Всей поверхностью тела он всасывает питательные вещества кишечника, тем самым «объедая» своего хозяина. Зафиксировано активное поглощение кутикулой паразитов витаминов из кишечника при аскаридозе и энтеробиозе.

— В-третьих, паразиты выступают *как стресс-агенты*: вызывают механическое и химическое раздражение энтерорецепторов, рефлекторно влияющее через центральную нервную систему на состояние и функции как органа, в котором локализуется паразит, так и других органов и сис-

тем. Этот путь воздействия объясняет причины неврологических проявлений у больных многими паразитарными заболеваниями (нарушения глубины сна, снижения физической и умственной работоспособности человека и др.).

— В четвертых — *вызывают аллергические реакции организма*.

— В пятых — многие паразиты *способны подавлять иммунитет хозяина*, делая его более восприимчивым к другим инфекционным агентам.

— В-шестых, в ряде случаев некоторые паразитарные инвазии могут приводить к *злокачественному перерождению клеток хозяина*. Наглядной иллюстрацией этому может служить наличие связи между раком печени и инвазией кошачьим сосальщиком, между эхинококком и развитием карцином.

Организм хозяина также воздействует на организм паразита. Это проявляется, прежде всего, клеточными и гуморальными реакциями иммунной системы, направленными на уничтожение паразита или снижение интенсивности инвазии, а также тканевыми реакциями, приводящими к изоляции паразита. Например, в мышечной ткани позвоночных животных образуются соединительно-тканные капсулы вокруг личинок трихинелл.

Патогенное воздействие паразита на организм хозяина зависит от нескольких факторов: 1) от степени контакта паразита с тканями хозяина (чем больше степень контакта, тем выше патогенность: так патогенность внутриклеточных паразитов, например малярийного плазмодия, несравненно выше, чем патогенность остриц, обитающих в кишечнике); 2) от генотипов паразита и хозяина; 3) от состояния иммунного гомеостаза инвазированного организма; 4) от интенсивности инвазии.

Интенсивность инвазии характеризует количество особей паразита, одновременно паразитирующих в организме хозяина. Интенсивность инвазии может выражаться в условных единицах (низкая, средняя, высокая), либо в абсолютных единицах, указывающих на точное количество особей паразита в организме.

Несмотря на антагонистические взаимоотношения между паразитом и хозяином гибель ни одного из них часто не происходит, особенно это проявляется при наиболее «древних» паразитозах, например энтеробиозе. Это объясняется взаимной адаптацией компонентов этой системы, сложившейся в процессе длительной совместной эволюции.

Длительная совместная эволюция системы «паразит – хозяин» приводит к определенной взаимоприспособленности. Условия жизни паразита внутри тела своего хозяина резко отличаются от свободного существования во внешней среде. Эндопаразиту не приходится отыскивать себе пищу, у него нет необходимости в таких органах чувств, как глаза. ***Приспособление паразита*** к таким специальным условиям жизни неизбежно отражается на его организации и сводится к следующему:

1) к явлению общей дегенерации — упрощению строения, исчезновению тех органов или даже систем органов, которые не требуются в новых условиях существования;

2) к появлению органов фиксации или органов передвижения;

3) мощному развитию половой системы.

Например, у цестод отсутствуют пищеварительная, дыхательная и кровеносная системы, слабо выражен мышечный слой. Наряду с этим возникли адаптации прогрессивного характера: органы фиксации (присоски, ботрии, крючья), большая плодовитость, быстрый темп роста, роль кутикулы как защитного барьера от пищеварительных ферментов хозяина и т. д.

В организме хозяина может одновременно паразитировать не один вид, а несколько. Вступая во взаимодействие друг с другом и с организмом хозяина, они могут как усиливать, так и ослаблять сочетанное отрицательное воздействие. *Совокупность паразитов и других симбионтов, обитающих в организме хозяина, в его отдельных органах, получила название* ***«паразитоценоз».*** Этот термин был впервые предложен Е. Н. Павловским.

15.7 Пути проникновения паразитов в организм хозяина

Различают следующие *пути заражения человека:*

1. ***Пероральный путь*** (через рот) является наиболее распространенным. Человек может проглотить цисты простейших, яйца и личинки гельминтов с зараженными овощами, фруктами, мясом, немытыми руками.

2. При ***внутрикишечном заражении*** в ворсинках кишечника наблюдается развитие из оплодотворенного яйца инвазинной личинки гельминта, а затем и взрослого паразита без выхода во внешнюю среду. Этот путь заражения наблюдается у карликового цепня и угрицы кишечной.

3. При ***трансплацентарном заражении*** инвазионные стадии паразита у беременной женщины могут проникать через плаценту в организм плода. Трансплацентарное заражение плода описано при заболевании беременной женщины токсоплазмозом, малярией, африканским трипаносомозом, висцеральным лейшманиозом, анкилостомозом.

4. ***Перкутанный путь заражения*** (активное проникновение инвазионных личинок через неповрежденную кожу) характерен для шистосом, анкилостомы, некатора и других паразитов.

5. ***Контактный путь заражения*** обусловлен прямой передачей возбудителя от инвазированного человека здоровому при контакте с загрязненными руками, бельем, медицинским инструментарием и т. д. Он наблюдается при заражении чесоточным зуднем, вшами, влагалищной трихомонадой (половой контакт).

6. ***Трансмиссивный путь заражения*** человека паразитами осуществляется переносчиками — кровососущими членистоногими. Различают 2 его способа: инокуляция и контаминация.

При ***инокуляции*** возбудитель активно вводится в кровь человека или животного со слюной с помощью ротовых органов переносчика в результате нарушения целостности кожных покровов хозяина.

При ***контаминации*** возбудитель наносится кровососом на неповрежденную кожу человека, а затем может активно втираться человеком при расчесывании зудящих мест. Инокуляция и контаминация могут быть 2-х видов: специфической и механической.

Для ***специфической инокуляции*** характерно сначала интенсивное размножение возбудителя в теле переносчика, а затем уже происходит его введение в организм человека или млекопитающего. Такой путь заражения наблюдается при малярии, лейшманиозах, трипаносомозах.

Механическая инокуляция наблюдается, когда возбудитель попадает на ротовые органы переносчика, переживает на них некоторое время, но не размножается, а затем вносится в ранку при сосании крови. Так происходит инокуляция мухой-жигалкой возбудителя сибирской язвы.

Специфическая контаминация наблюдается в тех случаях, когда возбудитель размножается в кишечнике переносчика и затем выводится на кожу хозяина с испражнениями переносчика или при отрыгивании им пищи, а затем втирается человеком при расчесывании. Так происходит заражение человека американским трипаносомозом.

При ***механической контаминации*** переносчики (например, мухи, тараканы) могут перенести на продукты питания цисты простейших, яйца гельминтов, болезнетворные бактерии кишечных инфекций (дизентерии, брюшного тифа и др.).

15.8 Паразитарные болезни, их классификация. Учение Е. Н. Павловского о природной очаговости заболевания. Биологические основы профилактики паразитарных заболеваний человека

Паразитарные болезни человека были и остаются глобальной проблемой здравоохранения. По данным ВОЗ, паразитарными болезнями в мире поражено более 4,5 млрд человек.

В настоящее время принята унифицированная номенклатура паразитарных болезней, которые обозначаются по зоологическому названию возбудителя, для чего к родовому названию возбудителя добавляется окончание «аз», «оз» или «ез» (амеба — амебиаз, лейшмания — лейшманиоз, фасциола — фасциолез).

Болезни человека, вызываемые патогенными простейшими, гельминтами или членистоногими, называются ***инвазионными*** в отличие от инфекционных болезней, вызываемых патогенными микробами, спирохетами или вирусами.

Инвазией называется заражение организма каким-либо паразитом животной природы. Повторное заражение человека или животного паразитами, которыми он уже ранее инвазировался и переболел, называется ***ре-***

инвазией. Иногда сам человек, зараженный каким-то паразитом, может служить источником заражения не только для окружающих, но и для самого себя. Такое явление получило название ***аутореинвазии.*** Оно часто встречается при энтеробиозе, когда дети грызут ногти, под которыми находятся яйца паразита, попавшие туда при расчесе перианальной области, и тем самым повторно заражают сами себя острицами.

Источником инвазий являются носители паразитов − больные животные, человек. Например, человек, больной аскаридозом, выделяет в окружающую среду яйца паразита, и тем самым способствует распространению этого гельминтоза.

В зависимости от цикла развития возбудителя заболевания делят на зоонозы и антропонозы.

Зоонозы — это болезни, возбудители которых могут паразитировать как у позвоночных животных, так и у человека (лейшманиозы, трипаносомозы, балантидиаз, таежный энцефалит, чума и др.).

Антропонозы — болезни, возбудители которых могут паразитировать только у человека (малярия, амебиаз, аскаридоз, энтеробиоз и др.).

Заболевания, возбудители которых передаются человеку при помощи кровососущих членистоногих, называются ***трансмиссивными.*** К ним относятся не только паразитарные (малярия, лейшманиозы, трипаносомозы, филяриозы), но и инфекционные (сыпной и возвратный вшивый тифы, чума и др.) заболевания.

Природно-очаговые заболевания — это инфекционные и инвазионные заболевания, которые могут длительное время существовать на определенных территориях (в исторически сложившихся природных биогеоценозах), независимо от человека. Учение о природной очаговости трансмиссивных болезней человека было разработано Е. Н. Павловским. Он дал следующее определение природной очаговости: *«Это явление, когда возбудитель, специфический его переносчик и животные — резервуары возбудителя в течение смены своих поколений неограниченно долгое время существуют в природных условиях, вне зависимости от человека…».*

Природный очаг болезни — это участок территории со свойственным ему биоценозом, который включает:

1) организмы — возбудители болезни;

2) организмы — носители возбудителей болезни, являющихся донорами для кровососущих членистоногих;

3) организмы — переносчики возбудителей от больного животного или природного резервуара к здоровому (реципиенту).

Природные очаги трансмиссивных заболеваний могут находиться как в дикой природе, так и в зоне активной деятельности человека (*синан-*

тропные очаги). Формирование синантропных очагов обусловлено тем, что некоторые виды млекопитающих и птиц (козы, овцы, собаки, мышевидные грызуны, воробьи, ласточки и др.) являются носителями возбудителей природно-очаговых заболеваний и обитают рядом с человеком.

Из протозойных заболеваний природная очаговость установлена для лейшманиозов, токсоплазмоза, трипаносомозов. Среди гельминтозов к природноочаговым инвазиям относятся описторхоз, парагонимоз, шистосомозы, дифиллоботриоз, альвеококкоз, трихинеллез, филяриатозы и др. Природно-очаговый характер установлен также и для многих вирусных и микробных заболеваний (весенне-летнего энцефалита, бешенства, клещевого возвратного тифа, чумы и др.).

Учение Е. Н. Павловского о природной очаговости заболеваний позволило разработать новые методы их профилактики. Оно нашло признание во всем мире и принято ВОЗ.

Профилактика паразитарных заболеваний включает биологические, химиопрофилактические и иммунологические методы.

Биологические методы базируются на строгом учете жизненного цикла паразита и направлены на его разрыв. Они включают в себя охрану водоемов от попадания в них фекалий, осушение водоемов, уничтожение паразитов или их отдельных стадий развития во внешней среде, уничтожение промежуточных хозяев и переносчиков.

Химиопрофилактические методы направлены на уничтожение паразита в организме хозяина (химиотерапия лекарственными препаратами).

Иммунопрофилактические методы включают в себя иммунизацию населения. Эти методы широко применяются для профилактики инфекционных заболеваний. Разработка иммунопрофилактики инвазий имеет ряд существенных затруднений и находится в настоящее время на стадии разработки.

Меры профилактики природно-очаговых заболеваний включают в себя мероприятия по контролю численности носителей заболевания (резервуарных хозяев) и членистоногих-переносчиков, путем воздействия на условия их обитания и темпы их размножения с целью прервать циркуляцию возбудителя в пределах природного очага.

Большое значение в развитии профилактического направления медицинской паразитологии имело учение К. И. Скрябина о девастации. Девастация — это комплекс мероприятий, направленных на истребление возбудителей болезней на всех фазах их жизненного цикла, всеми доступными способами механического, физического, химического и биологического действия. Девастация позволяет провести либо полное уничтожение возбудителей, либо резкое сокращение их численности на определенной территории.

ГЛАВА 16
МЕДИЦИНСКАЯ ПРОТОЗООЛОГИЯ

16.1 Общая характеристика одноклеточных животных, их классификация

Медицинская протозоология изучает биологию и экологию представителей царства *Monocytozoa*, являющихся возбудителями болезней человека, а также вопросы эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики вызываемых ими заболеваний.

Особенности строения. Тело простейших состоит из одной клетки, функционирующей как полноценный самостоятельный организм благодаря наличию в нем специальных органоидов, выполняющих функции, аналогичные функциям отдельных органов и тканей многоклеточного организма. Клетка простейшего состоит из наружной мембраны, цитоплазмы и ядра. Цитоплазматическая мембрана и расположенная под ней тонкая оболочка, состоящая из фибрилл, вместе образуют пелликулу. Протоплазма простейших подразделяется на более плотную эктоплазму и на внутреннюю зернистую более жидкую эндоплазму. У некоторых простейших из эктоплазмы формируется кутикула, выполняющая опорную и защитную функции. В эндоплазме находятся важнейшие органоиды клетки: эндоплазматическая сеть, митохондрии, пластинчатый комплекс, рибосомы и другие. К специальным органоидам простейших относятся органоиды движения (жгутики, реснички, псевдоподии), питания (клеточный рот), выделения (сократительные вакуоли), опорные органоиды (аксостиль) и др. Ядро обычно одно, но встречаются и многоядерные формы.

Питание простейших осуществляется путем фагоцитоза, пиноцитоза и осмотически.

Размножение бесполое и половое. Бесполое размножение может осуществляться митозом или путем множественного деления (шизогонии или спорогонии). Половое размножение реализуется в процессе копуляции (изогамной или анизогамной). У инфузорий также наблюдается половой процесс — конъюгация. У ряда простейших наблюдается чередование полового и бесполого размножения, чаще всего связанное со сменой хозяев. Биологический цикл многих простейших включает 2 жизненные формы — активную вегетативную, которую называют трофозоитом, и покоящуюся, называемую цистой.

Классификация одноклеточных окончательно не завершена. Международный комитет по систематике одноклеточных предложил в 1980 г. разделить их на 7 типов. Медицинское значение имеют представители 3-х типов:

— Царство Одноклеточные — *Monocytozoa;*

— Тип Саркомастигофоры — *Sarcomastigophora:*

а) класс Саркодовые — *Sarcodina;*

б) класс Жгутиковые — *Zoomastigota;*

— Тип Апикомплексы — *Apicomplexa:*
а) класс Споровики — *Sporozoa;*
— Тип Инфузории — *Infusoria:*
а) класс Ресничные — *Ciliata.*

16.2 Тип Саркомастигофоры (*Sarcomastigophora*), класс Саркодовые (*Sarcodina*), медицинское значение представителей (*дизентерийная амеба, амебы группы Limax*)

— Тип Саркомастигофоры — *Sarcomastigophora*:
а) класс Саркодовые — *Sarcodina*.

Дизентерийная амеба *(Entamoeba histolytica)* — *истинный, облигатный, моноксенный тканевой эндопаразит. Вызывает амебиаз – протозойное заболевание, антропоноз.* Амебиаз распространен в странах с тропическим и субтропическим климатом: Северной и Центральной Африке, Индии, Китае, на Филиппинских островах, США, в республиках Средней Азии, Закавказья, Приморском крае. Амебиаз является причиной более чем 100 тыс. смертельных случаев в мире за год. В Республике Беларусь регистрируются единичные завозные случаи.

Морфология. В жизненном цикле паразита выделяют 2 стадии: вегетативную (трофозоит) и цисту. В кишечнике человека трофозоит может существовать в 4-х формах: 1) тканевая форма — 15–25 мкм; 2) большая вегетативная форма (*forma magna*), размером до 40 мкм, инвазирует стенку толстой кишки, является эритрофагом; 3) малая вегетативная, просветная форма (*forma minuta*), размером 10–20 мкм, комменсал, питается питательными веществами, содержащимися в кишечнике, и бактериями, обнаруживается в период выздоровления; 4) предцистная форма, обнаруживается в фекалиях переболевшего. Цисты дизентерийной амебы, как правило, 4-х-ядерные размером 10–14 мкм.

Локализация. Паразит обитает в толстом кишечнике человека, а также может заноситься кровью в печень, легкие, головной мозг.

Жизненный цикл и ***патогенное воздействие паразита.*** Инвазионной стадией являются цисты паразита. Человек заражается ими перорально при употреблении загрязненных пищевых продуктов, воды или через предметы домашнего обихода. Из цисты в кишечнике образуется 8 мелких вегетативных форм, являющихся комменсалами, которые обитают в просвете кишечника. В дистальном отделе толстого кишечника вегетативные формы превращаются в цисты и с фекалиями выделяются во внешнюю среду. Развитие инвазии может протекать по типу бессимптомного носительства. При ухудшении условий мелкие вегетативные формы переходят в крупные вегетативные (патогенные), внедряются в слизистую кишечной стенки и вызывают образование язв, у больных появляется кровавый понос. Погру-

жаясь глубже, они превращаются в тканевые формы, которые могут попадать в кровь и разноситься по всему организму, вызывая образование абсцессов (гнойных воспалений) в печени, легких и других органах. Таким образом, патогенной стадией является большая вегетативная форма. Следует отметить, что в цикле развития дизентерийной амебы основным источником инвазии являются здоровые носители просветных форм, выделяющие цисты паразита. Больные амебиазом такого значения не имеют, так как с фекалиями выделяют большие вегетативные формы амеб, которые быстро погибают во внешней среде.

Диагностика амебиаза основана на микроскопическом исследовании нативных (нефиксированных) мазков фекалий, содержимого абсцессов. Материал должен просматриваться не позднее 15-20 минут после его получения с использованием нагревательного столика, так как при охлаждении амебы быстро теряют подвижность и округляются. Диагноз амебиаза может считаться установленным только при обнаружении тканевой и большой вегетативной форм. Для диагностики амебиаза также используют молекулярно-биологический метод на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР), который позволяет обнаружить в фекалиях нуклеотидные последовательности ДНК возбудителя. При внекишечной локализации паразита используют иммунологические методы и ПЦР-диагностику, а также методы рентгенографии, компьютерной томографии и ультразвукового исследования.

Личная профилактика амебиаза включает в себя соблюдение правил личной гигиены, употребление для питья кипяченой воды, борьбу с мухами, тараканами, ***общественная профилактика*** – выявление и лечение больных лиц и бессимптомных носителей, предупреждение загрязнения почвы и воды фекалиями, просветительскую работу с населением.

Кишечная амеба *(Entamoeba coli)* морфологически сходна с дизентерийной амебой. Считается непатогенной, встречается в форме трофозоита и цисты. Зрелые цисты содержат 8 ядер.

Ротовая амеба *(Entamoeba gingivalis)* является комменсалом, питается бактериями, лейкоцитами. Локализуется в ротовой полости между зубами, в кариозных полостях зубов, может способствовать усиленному отложению зубного камня. Патогенное действие неясно.

Медицинское значение имеют также несколько видов свободноживущих амеб, относящихся к ***группе Limax***: амебы рода *Acanthamoeba* и *Naegleria fowleri*.

Акантамебы — свободноживущие простейшие рода *Acanthamoeba*, обитают в почве и теплых пресноводных водоемах, преимущественно придонно. При попадании в организм животных и человека могут переходить к паразитизму (являются факультативными паразитами) и вызывать *акантамебиаз*, проявляющийся поражением глаз, кожи и ЦНС. Наиболее часто это заболевание регистрируется в странах с тропическим и субтропическим климатом.

Морфология и жизненный цикл. Жизненный цикл включает 2 стадии: трофозоит и цисту. Трофозоиты имеют размеры 10–45 мкм, образуют узкие, шиповидные псевдоподии. Цисты одноядерные с многослойной оболочкой размером 7–25 мкм. Заражение человека акантамебиазом происходит при купании в бассейнах, в водоемах с илистым дном, при несоблюдении гигиенических правил ношения контактных линз и ухода за ними.

Патогенез. Паразит, попадая в конъюнктивальную полость, поражает роговицу глаза. Возможно поражение кожи. Крайне редко возникает акантамебный энцефалит вследствие заноса амеб в головной мозг гематогенным путем, возможен летальный исход.

Диагностика: микроскопическое исследование слезной жидкости, смывов и соскобов с язвенных поражений роговицы и склеры, биоптатов пораженных тканей на наличие вегетативных форм и цист паразита. Для диагностики амебного энцефалита исследуют спинномозговую жидкость на наличие трофозоитов.

Профилактика заключается в соблюдении правил гигиены пользования контактными линзами. Нельзя хранить линзы в водопроводной воде или солевых растворах домашнего приготовления. Ограничение контактов с местами обитания акантамеб.

Неглерия *(Naegleria fowleri)* — свободноживущая амеба, обитает в теплых пресноводных водоемах, сточных водах, бассейнах, термальных источниках, распространена повсеместно. При попадании в организм человека неглерии могут переходить к паразитизму (являются факультативными паразитами) и вызывать *неглериоз*, проявляющийся поражением кожи, легких, глаз и ЦНС. Чаще выявляется у детей и молодых лиц.

Морфология и жизненный цикл. Жизненный цикл включает 3 стадии: амебоидный трофозоит, жгутиковую форму и цисту. Трофозоиты имеют размеры 15–40 мкм, образуют короткие широкие псевдоподии. Двужгутиковая стадия имеет размер 17–20 мкм. Цисты округлые с гладкой двойной стенкой размером 10–20 мкм. Заражение человека неглериями происходит при попадании их в ротовую и носовую полость с загрязненной водой.

Локализация и патогенез. Паразит локализуется вокруг кровеносных сосудов головного мозга, где возникают кровоизлияния и некроз. Развивается амебный энцефалит, возможен летальный исход.

Диагностика: микроскопическое исследование осадка спинномозговой жидкости на обнаружение трофозоитов.

Профилактика заключается в соблюдении правил личной гигиены и ограничении купания в водоемах с температурой воды 35 °С и выше.

16.3 Класс Жгутиковые *(Zoomastigota)*, медицинское значение представителей (лейшмании, трипаносомы, трихомонады, лямблия)

— Тип Саркомастигофоры — *Sarcomastigophora*:

а) класс Жгутиковые — *Zoomastigota*.

Всех жгутиковых делят *на 2 группы*: имеющих (трипаносомы, лейшмании) и не имеющих (лямблии, трихомонады) кинетопласт — специальную сложную органеллу, образующуюся из модифицированной митохондрии.

В жизненном цикле жгутиковых, имеющих кинетопласт, различают следующие стадии развития: *трипомастигота* — имеет ундулирующую мембрану со свободным жгутиком, кинетопласт расположен в заднем конце тела; *эпимастигота* — есть ундулирующая мембрана со свободным жгутиком, кинетопласт расположен перед ядром; *промастигота* имеет веретенообразную форму со жгутиком, кинетопласт смещен в передний конец тела; *амастигота* — шаровидная или овальная безжгутиковая форма.

Жгутиковые, не имеющие кинетопласта, в жизненном цикле образуют вегетативную форму и цисту (лямблии) или только вегетативную форму (трихомонады).

Leishmania tropica *(L. tropica) — истинный, облигатный, гетероксенный внутриклеточный эндопаразит, является возбудителем кожного лейшманиоза* (*L. tropica major*, — возбудитель сельского зоонозного лейшманиоза; *L. tropica minor* — городского антропонозного лейшманиоза). *Кожный лейшманиоз — протозойное, трансмиссивное, природноочаговое заболевание, зооноз.* Зоонозный кожный лейшманиоз распространен в странах Северной и Западной Африки, Азии, в Туркменистане, Узбекистане. Антропонозный кожный лейшманиоз распространен в странах Ближнего Востока, западной и Северной Африки, Индии.

Особенности строения. Паразит в своем развитии проходит 2 стадии: амастиготу в организме человека или позвоночных животных и промастиготу — в организме москитов. Амастигота имеет размеры 3–5 мкм. Промастигота — 10–20 × 4–5 мкм.

Локализация. В организме человека лейшмания паразитирует в клетках кожи, лимфатических узлах.

Жизненный цикл лейшманий протекает со сменой хозяев. При сельском кожном лейшманиозе основным хозяином являются грызуны пустынь и полупустынь и человек, а при городском — человек и собаки. Переносчиком являются москиты рода *Phlebotomus* — мелкие двукрылые насекомые величиной 1–3 мм. Человек заражается кожным лейшманиозом при укусе москита (путь заражения трансмиссивный — специфическая инокуляция). В месте укуса (на лице, конечностях) возникают долго не заживающие раны, язвы. Москит, питаясь кровью на больном человеке или грызунах пустынь и полупустынь инвазируется паразитом. Цикл замыкается.

Лабораторная диагностика: обнаружение амастигот в материале со дна язв при микроскопическом исследовании, используются также иммунологические реакции.

Профилактика. Своевременное выявление больных и их лечение, проведение прививок живой культурой *L. tropica major*, накладывание по-

вязок на язвы больного, борьба с москитами (уничтожение мест выплода, использование инсектицидов, применение защитных сеток).

Leishmania donovani *(L. donovani) — истинный, облигатный, гетероксенный внутриклеточный эндопаразит, является возбудителем висцерального лейшманиоза (кала-азара):*

— *L. donovani donovani* — возбудитель индийского лейшманиоза (антропоноза);

— *L. donovani infantum* — возбудитель средиземноморско-среднеазиатского лейшманиоза (природноочагового заболевания, зооноза);

— *L. donovani archibaldi* — возбудитель восточно-африканского лейшманиоза (зооноза).

Висцеральный лейшманиоз — протозойное трансмиссивное заболевание. Распространено в Индии, странах Средиземноморья, Азии, тропической и Южной Африки, Средней Азии, Закавказья. Регистрируются единичные случаи в Украине (Крыму) и Российской Федерации (Северный Кавказ).

Локализация и патогенез. Паразит поражает клетки печени, селезенки, костного мозга, лимфатических узлов. В пораженных органах развиваются воспалительные, дистрофические и некротические изменения. Заболевание сопровождается волнообразным повышением температуры, увеличением селезенки и печени, анемией. При отсутствии лечения болезнь заканчивается смертью.

Цикл развития сходен с циклом *L. tropica*. Особенности цикла развития: при *индийском лейшманиозе* источником инвазии является больной человек; при *средиземноморско-среднеазиатском лейшманиозе* — кроме человека — собаки, шакалы, лисицы, суслики; при *восточно-африканском* — человек и грызуны пустынь. Переносчиком являются другие виды москитов.

Путь заражения – специфическая инокуляция, возможен гемотрансфузионный способ заражения (при переливании крови).

Диагностика: обнаружение лейшманий (амастигот) в пунктатах костного мозга, лимфатических узлов, иммунологические реакции.

Профилактика такая же, как при кожном лейшманиозе.

Trypanosoma brucei *(T. brucei) — истинный, облигатный, гетероксенный тканевой эндопаразит, является возбудителем африканского трипаносомоза.* Известно 2 подвида этого паразита:

— *T. brucei gambiense* — гамбийская трипаносома;

— *T. brucei rhodesiense* — родезийская трипаносома.

Первый возбудитель встречается в странах Западной и Центральной Африки. Второй возбудитель распространен в Южной и Восточной Африке.

Африканский трипаносомоз — протозойное трансмиссивное природноочаговое заболевание. Гамбийский трипаносомоз — преимущественно антропоноз, родезийский трипаносомоз — зооноз.

Цикл развития. Переносчиком трипаносомозов являются мухи це-це, а резервуаром для *T. brucei gambiense* — человек, иногда свиньи; для

T. brucei rodesiense — лесные антилопы, иногда домашние животные (свиньи, козы) и человек. В жизненном цикле трипаносомы проходят стадии *трипомастиготы* в организме человека, а также *эпимастиготы* и *метациклической формы* в организме переносчика (паразит имеет размеры 15–40 × 1–2 мкм). Инвазионная стадия для человека — метациклическая форма, патогенная стадия — трипомастигота. ***Заражение*** происходит по типу специфической инокуляции, либо при гемотрансфузиях (переливании крови).

Заболевание проявляется лихорадкой, сыпью, лимфаденитами, поражением ЦНС, на поздних стадиях развивается сонная болезнь (летаргия). У больного отмечаются мышечная слабость, истощение, умственная депрессия, сонливость. Без лечения сонная болезнь протекает 5–7 лет и заканчивается смертью.

Диагностика: обнаружение трипаносом (трипомастигот) в мазках крови, пунктатах лимфатических узлов, спинномозговой жидкости, иммунологические реакции.

Профилактика: выявление и лечение больных, борьба с мухами цеце, защита от их укусов, проводится химиопрофилактика гамбийского трипаносомоза препаратом ломидином.

Trypanosoma cruzi — *истинный, облигатный, гетероксенный, тканевой и внутриклеточный эндопаразит.* Вызывает американский трипаносомоз. *Американский трипаносомоз (болезнь Шагаса) — трансмиссивное природно-очаговое заболевание, зооноз.* Заболевание распространено в странах Америки: Бразилии, Аргентине, Чили, Боливии, Перу, Парагвае, Уругвае, Эквадоре, Колумбии, Венесуэле, Мексике, Панаме, Сальвадоре.

Цикл развития. Переносичками возбудителя являются клопы родов *Triatoma, Panstrongylus*, резервуаром — человек, броненосец, опоссум, енот, лесные крысы, собаки, кошки. Триатомовые клопы, питаясь кровью зараженного человека или животного, заражаются трипомастиготами. В теле клопов паразиты размножаются, трансформируются в эпимастиготы, а затем — в трипомастиготы и метациклические формы. При следующем питании переносчика на теле человека или животного инвазионные стадии паразита (метациклические формы) выделяются с фекалиями переносчика на кожу или слизистые оболочки. При расчесывании места укуса паразит вносится внутрь организма. ***Путь заражения*** человека — специфическая контаминация. Также возможна трансплацентарная передача возбудителя и при гемотрансфузии. В клетках организма хозяина паразит превращается в амастиготы, активно делится, образуя псевдоцисты (внутриклеточные скопления паразита). В кровь поступают трипомастиготы. Цикл замыкается.

Патогенное действие паразита выражается в развитии миокардита, менингоэнцефалита, кровоизлияниями в мозговые оболочки, поражением пищеварительных органов.

Лабораторная диагностика основывается на обнаружении трипаносом в мазках крови, спинномозговой жидкости. Используются иммунологические методы.

Профилактика: борьба с переносчиком, выявление и лечение больных лиц, обследование доноров на наличие этого заболевания, санитарное просвещение.

Трихомонада урогенитальная *(Trichomonas vaginalis)* — *истинный, облигатный, моноксенный, тканевой эндопаразит. Вызывает мочеполовой трихомоноз — протозойное заболевание, антропоноз.* Встречается повсеместно. Заражение людей трихомонадами отмечается с наступлением половой зрелости. Среди обследованных лиц частота обнаружения этих паразитов составляет от 0,5 до 80 %.

Строение, особенности биологии. Трихомонада существует только в форме трофозоита. Форма клетки паразита овальная или веретеновидная, достигает в длину 10–30 мкм. Ядро овальное, находится у переднего расширенного конца тела. От переднего края отходят 4 свободных жгутика, 5-й жгутик связан с телом простейшего ундулирующей мембраной. Тело пронизано стержнем (аксостилем), состоящим из микротрубочек и заканчивающимся заостренным концом на заднем конце тела. Питается трихомонада осмотически растворенными в вагинальном секрете веществами, иногда может заглатывать бактерии. Размножается делением надвое, иногда сразу на 4 дочерние особи. ***Передача*** трихомонад происходит при половом контакте.

Локализация и патогенез. Трихомонада обитает у женщин во влагалище и шейке матки, у мужчин — в мочеиспускательном канале, мочевом пузыре, предстательной железе. Прочно прикрепляясь к слизистой оболочке мочеполовых органов, трихомонада нередко проникает в подслизистую, вызывает возникновение мелких воспалительных очагов под эпителиальным слоем, слущивание эпителиальных клеток. Нередко наблюдается развитие эрозий.

Лабораторная диагностика основывается на обнаружении трихомонад в мазках из влагалища, шейки матки у женщин и из мочеиспускательного канала у мужчин. Проводится микроскопическое исследование нативных (нефиксированных) и окрашенных препаратов. Также осуществляют посев материала на питательную среду.

Личная профилактика: избегание случайных половых связей, использование индивидуальных средств защиты при половом контакте.

Общественная профилактика: выявление и лечение больных трихомонозом, проведение санитарно-просветительной и воспитательной работы среди населения.

Кишечная трихомонада *(Trichomonas hominis)* *имеет грушевидное тело длиной 5–15 мкм, сходное по строению с урогенитальной трихомонадой*. Заражение кишечной трихомонадой происходит перорально с пищей или водой. Обитает это простейшее в толстом кишечнике человека. В жидких испражнениях может обнаруживаться в очень больших количествах. В ряде случаев, по мнению некоторых исследователей, может играть определенную роль в развитии или ухудшении течения заболеваний толстого кишечника. Кишечную трихомонаду относят к условно-патогенным организмам.

Ротовая трихомонада *(Trichomonas elongata)* *по строению похожа на кишечную*. Патогенное значение не доказано, хотя и имеются данные о неблагоприятном влиянии этих простейших на течение пародонтоза.

Лямблия *(Lamblia intestinalis / Giardia intestinalis)* — *истинный, облигатный, моноксенный эндопаразит. Вызывает лямблиоз — инвазионное заболевание, антропоноз.* По официальным данным в Республике Беларусь средняя пораженность населения этим заболеванием составляет менее 1 %. При этом пораженность отдельных детских коллективов может достигать 40–50 %.

Особенности строения. Встречается в 2-х формах — трофозоита и цисты. Трофозоит грушевидной формы, размером 10–18 мкм. Паразит 2-х-ядерный, обладает 2-мя присасывательными дисками и 4 парами жгутиков. Цисты 4-х-ядерные, овальной формы размером 8–12 × 7–10 мкм.

Цикл развития, локализация, патогенез. *Lamblia intestinalis* паразитирует только у человека. *Заражение* происходит пероральным путем при употреблении плохо вымытых овощей, фруктов, других продуктов и воды, загрязненных цистами этого паразита. В кишечнике из одной цисты образуется 2 трофозоита. Лямблия паразитирует в тонком кишечнике человека. Присасывательными дисками паразит прикрепляется к клеткам эпителия ворсинок и крипт двенадцатиперстной кишки, не проникая внутрь клеток. Питается посредством пиноцитоза. При большой интенсивности инвазии в тонком кишечнике нарушаются процессы всасывания и пристеночного пищеварения, возникают воспалительные процессы. Размножается паразит продольным бинарным делением. В дистальном отделе тонкого кишечника образуются цисты, которые с фекалиями выводятся наружу. Цикл замыкается.

Диагностика: микроскопия дуоденального содержимого, выявление трофозоитов. В мазке свежих фекалий обнаруживаются цисты и трофозоиты. В последнее время для диагностики лямблиоза используют и иммунологические методы.

Профилактика: соблюдение правил личной гигиены, уничтожение механических переносчиков цист паразита (мух, тараканов), предотвращение фекального загрязнения внешней среды, воды, пищевых продуктов.

16.4 Тип Апикомплексы *(Apicomplexa)*, класс Споровики *(Sporozoa)*, медицинское значение представителей (малярийные плазмодии, токсоплазма, пневмоциста)

— Тип Апикомплексы — *Apicomplexa*:

а) класс Споровики — *Sporozoa*.

В классе Споровиков, насчитывающем 1340 видов, паразиты человека встречаются в 2-х отрядах — *Coccidia* и *Haemosporidia*. Из отряда Кокцидий у человека паразитирует токсоплазма.

Токсоплазма *(Toxoplasma gondii)* — *истинный, облигатный, гетероксенный, внутриклеточный эндопаразит. Вызывает токсоплазмоз — инвази-*

онное природно-очаговое заболевание, зооноз. Распространено повсеместно. В Республике Беларусь регистрируются единичные случаи этого заболевания, а паразитоносительство выявляется гораздо чаще — у 20–40 % населения).

Особенности строения. Вегетативная стадия паразита имеет полулунную форму 4–7 × 2–4 мкм. Внутриклеточные формы мельче (2,5–3,5 мкм).

Цикл развития. Окончательным хозяином паразита являются домашние кошки и представители семейства кошачьих, а промежуточным – мыши, крысы, овцы, свиньи, птицы, человек. Выделяют *антропургические очаги* токсоплазмоза (источником инвазии служат сельскохозяйственные, домашние животные и домовые грызуны) и *природные очаги* (источник инвазии — дикие животные). Первые имеют наибольшее эпидемиологическое значение. Значение природных очагов токсоплазмоза несущественно.

В эпителии кишечника кошки паразит размножается как бесполым путем (шизогонией) с образованием *мерозоитов*, так и половым путем. В последнем случае часть мерозоитов преобразуются в половые клетки (*микро- и макрогаметы*). При их слиянии образуются *ооцисты* размером 20–100 мкм, которые с фекалиями выделяются во внешнюю среду. Через 1–5 дней в каждой ооцисте образуется 2 *спороцисты*, содержащие по 4 *спорозоита.* Такие ооцисты являются инвазионными. В организме промежуточного хозяина спорозоиты внедряются в эпителиальные клетки кишечника, делятся и образуют *трофозоиты*. По кровяному руслу они могут попадать в головной мозг, скелетные и сердечные мышцы, глаза и образовывать в них *псевдоцисты* (внутриклеточные скопления паразита), характерные для острой стадии инвазии, а также *истинные тканевые цисты* (скопления паразитов, окруженные плотной оболочкой, расположенные внеклеточно), характерные для хронической стадии инвазии. Окончательный хозяин заражается, поедая зараженного промежуточного хозяина. Цикл развития замыкается.

Человек ***заражается*** токсоплазмозом перорально при употреблении пищи и воды, загрязненных зрелыми ооцистами, а также при контакте с кошками и землей, содержащей ооцисты токсоплазмы. Также человек может заражаться токсоплазмозом от промежуточных хозяев этого паразита при снятии шкур у животных и при пробовании на вкус сырого фарша больных токсоплазмозом животных. Возможен трансплацентарный, гемотрансфузионный пути заражения, а также при пересадке тканей и органов.

Патогенез. Токсоплазмоз проявляется повышением температуры, появлением сыпи, увеличением лимфатических узлов. Может протекать бессимптомно. Попадая с током крови во внутренние органы, токсоплазмы поражают головной мозг, глаза, скелетные и сердечную мышцы, образуя в них истинные цисты. Особую опасность представляет токсоплазмоз у беременных, так как, проникая трансплацентарно, паразит может вызывать уродства и гибель плода.

Диагностику осуществляют с использованием иммунологических методов. Реже осуществляют микроскопическое исследование биоптатов лимфатических узлов, спинномозговой жидкости, мазков крови. С целью диагностики врожденного токсоплазмоза проводят исследование околоплодных вод методом ПЦР.

Личная профилактика: соблюдение правил личной гигиены, ограничение контакта с кошками.

Общественная профилактика: предупреждение загрязнения фекалиями кошек детских площадок, соблюдение правил разделки и переработки мясных туш работниками пищеблоков, обследование беременных.

Пневмоциста ***(Pneumocystis carinii)*** — *условно патогенный внеклеточный паразит, возбудитель пневмоцистоза.* Наиболее часто поражает детей и больных СПИДом людей.

Морфология. Трофозоиты одноядерные размером 1–1,5 мкм. Цисты округлой формы с бесструктурной толстой оболочкой размером 7–10 мкм, внутри находятся 8 спорозоитов.

Жизненный цикл. Человек ***заражается*** пневмоцистозом воздушно-капельным путем от больного человека. Инвазионные стадия — *циста*. Когда циста попадает в легкие, из нее выходят 8 *спорозоитов*, которые проникают в альвеолы и превращаются в *трофозоитов*. Гаплоидные трофозоиты копулируют, формируя диплоидные особи, которые некоторое время размножаются простым делением пополам. Затем наступает спорогония и формируются *цисты* с 8 *спорозоитами*.

Локализация и ***патогенез***. Пневмоцисты поражают преимущественно легочную ткань, повреждая стенки альвеол, а при иммунодефицитных состояниях хозяина могут поражать и другие ткани. Наиболее часто пневмоцистоз проявляется симптомами пневмонии, появляется кашель, нередко сопровождающийся выделением пенистой мокроты, в которой могут обнаруживаться пневмоцисты. Среди недоношенных детей смертность от пневмоцистоза составляет 50 %, у больных СПИДом при лечении — 25 %, а при отсутствии лечения — 100 %.

Диагностика. Пневмоцисты в мокроте больных обнаруживаются крайне редко, поэтому для диагностики пневмоцистоза проводят микроскопическое исследование материала, полученного при фибробронхоскопии на наличие цист и трофозоитов в мазках. Все большее распространение получает более щадящий метод для больных СПИДом — исследование мокроты, полученной после ингаляции 3–5 % солевым раствором с помощью ультразвукового ингалятора, а также метод ПЦР.

Профилактика: изоляция больных, вакцинация людей с иммунодефицитом.

Малярийные плазмодии

Известно 4 вида возбудителей малярии человека:

— **Plasmodium vivax** (возбудитель 3-х-дневной малярии), ***P. vivax*;**

— **Plasmodium ovale** (возбудитель малярии типа 3-х-дневной), ***P. ovale***;

— **Plasmodium malaria** (возбудитель 4-х-дневной малярии), **P. malaria;**

— **Plasmodium falciparum** (возбудитель тропической малярии), ***P. falciparum*.**

Все они являются истинными, облигатными, гетероксенными, внутриклеточными эндопаразитами. Малярия — это протозойное трансмиссивное заболевание, антропоноз.

Малярия считается одной из глобальных проблем здравоохранения. Ежегодно малярией заболевает 300–500 млн человек, 1,5–2,7 млн умирают, из них 90 % — дети младшего возраста. Малярия распространена преимущественно в странах с жарким тропическим климатом. В нашей республике ежегодно регистрируются единичные завозные случаи малярии; местных случаев передачи малярии не зафиксировано. В то же время, в последние годы появились случаи местной передачи малярии в странах Средней Азии и Закавказья, а также в Московской области Российской Федерации.

Цикл развития возбудителей малярии связан с 2-мя хозяевами: промежуточным (человек) и окончательным (комары рода *Anopheles*). Все 4 возбудителя имеют сходные жизненные циклы. В организме человека наблюдается бесполое размножение: в клетках печени экзоэритроцитарная шизогония, затем в крови эритроцитарная шизогония и образование гаметоцитов (незрелых гамет). В организме малярийного комара происходит половое размножение плазмодия (гаметогония и копуляция) и бесполое размножение (спорогония).

Экзоэритроцитарная шизогония начинается с момента укуса человека инвазированным малярийным комаром и впрыскивания им *спорозоитов* в капилляры крови (специфическая инокуляция). Спустя час после заражения спорозоиты проникают в гепатоциты, округляются и превращаются в *тканевые трофозоиты*. Последние растут и получают название *тканевых шизонтов*, которые подвергаются множественному делению. Сам гепатоцит разрывается, и из него выходят *тканевые мерозоиты*. У *P. falciparum* из одного шизонта может образовываться свыше 30 тыс. мерозоитов, у *P. vivax* — 10 тыс., у остальных — порядка 15 тыс. Продолжительность первичного экзоэритроцитарного цикла составляет у *P. vivax* — 8 дней, у *P. falciparum* — 5–6 дней, у *P. malaria* — 13–16 дней, у *P. ovale* — 9 дней. Затем тканевые мерозоиты попадают в кровь, где начинается цикл развития паразита в эритроцитах.

Эритроцитарная шизогония. Поступившие в кровь *тканевые мерозоиты* взаимодействуют с антигенами мембраны эритроцитов, при этом происходит инвагинация оболочки эритроцитов с образованием паразитофорной вакуоли, с помощью которой паразит проникает в эритроцит. Мерозоит, внедрившийся в эритроцит, размножается шизогонией и проходит в своем развитии *4 стадии:*

— стадию раннего трофозоита (через 2–3 часа после внедрения мерозоита в эритроцит в паразите нередко появляется вакуоль, отодвигающая цитоплазму и ядро на периферию, вследствие чего эту стадию называют стадией кольца);

— стадию позднего трофозоита (паразит увеличивается в размерах, ядро становится крупным, цитоплазма формирует амебовидные выросты, паразит способен к активному амебовидному движению);

— стадию раннего шизонта (паразит увеличивается в размерах, в его цитоплазме появляются глыбки бурого пигмента, вакуоль исчезает, ядро начинает делиться на несколько частей);

— стадию позднего шизонта (заканчивается деление ядра и цитоплазмы на части; образуются дочерние клетки — мерозоиты).

После завершения образования поздних шизонтов происходит разрушение пораженных эритроцитов и выход *эритроцитарных мерозоитов* в плазму крови. Клинически это проявляется приступом малярийной лихорадки длительностью от 6 до 12 часов, которая повторяется через 48 часов у *P. vivax*, *P. ovale* и *P. falciparum* и через 72 часа у *P. malaria*. На фоне приступов увеличиваются селезенка, печень, разрушаются эритроциты, развивается анемия, страдают все системы организма, сердечнососудистая, нервная, мочеполовая, кроветворная и др.

Образовавшиеся эритроцитарные мерозоиты во время приступа инвазируют новые эритроциты, и цикл эритроцитарной шизогонии повторяется. Через несколько дней после начала эритроцитарной шизогонии часть мерозоитов трансформируется в мужские и женские гаметоциты. С этого момента человек, больной малярией, становится источником инвазии.

При сосании крови у больного малярией человека, комар заглатывает пораженные плазмодием эритроциты, в том числе содержащие гаметоциты. Через 15 минут после заглатывания в желудке окончательного хозяина *мужской гаметоцит* теряет эритроцитарную оболочку и образует по периферии клетки 6–8 подвижных, похожих на жгутики *мужских гамет*. Этот процесс получил название эксфлягелляции. *Женские гаметоциты*, сбросив эритроцитарную оболочку, представляют собой зрелые *женские гаметы*. После слияния мужской и женской гамет образуется *зигота*. Она приобретает продолговатую форму, становится подвижной и получает название *оокинеты*. Последняя проникает через эпителиальные клетки желудочной стенки комара и располагается под базальной мембраной. Оокинета теряет подвижность, вокруг нее образуется защитная стенка. Она получает название *ооцисты*, которая подвергается 1-му делению путем мейоза.

Спорогония начинается со 2-го деления ооцисты, которое происходит бесполым путем. Ядро и цитоплазма множественно делятся, образуя до 100 тыс. дочерних клеток (*спорозоитов*). Ооциста увеличивается в размерах до 50 мкм. Стенка ее разрывается и спорозоиты по гемолимфе достигают слюнных желез. С этого момента комар при укусе может заразить че-

ловека. Продолжительность спорогонии зависит от температуры окружающей среды и вида возбудителя.

Способы заражения малярией: трансмиссивный (специфическая инокуляция), трансплацентарный и гемотрансфузионный.

Лабораторная диагностика основана на микроскопическом исследовании крови больного в тонких мазках и толстых каплях, окрашенных по Романовскому-Гимзе, и обнаружении разных стадий паразита, также используются иммунологические методы.

Профилактика: выявление и лечение больных людей, уничтожение переносчиков и мест их выплода, использование средств защиты от комаров, химиопрофилактика.

16.5 Тип Инфузории *(Infusoria)*, класс Ресничные *(Ciliata)*, медицинское значение представителей (балантидий).

— Тип Инфузории — *Infusoria*;

а) класс Ресничные — *Ciliata*.

Balantidium Coli — *истинный, облигатный, моноксенный, тканевой эндопаразит.* Является единственным видом инфузорий, паразитирующих у человека. *Вызывает балантидиаз — зоонозное заболевание.* Распространено повсеместно, где занимаются свиноводством.

Балантидии паразитируют в кишечнике человека, свиньи, кролика, собаки, лошади, крупного и мелкого рогатого скота. Паразиты проходят стадии трофозоита и цисты. *Трофозоиты* овальной формы, густо покрыты ресничками, имеют крупные размеры: 70–150 × 40–50 мкм. Макронуклеус бобовидной формы, микронуклеус имеет сферическую форму. Трофозоиты обитают в толстой кишке, могут какое-то время существовать как комменсалы, питаясь бактериями и оформленными пищевыми частицами. При проникновении в слизистую оболочку кишечника вызывают образование язв с гнойными кровянистыми выделениями. Могут поглощать эритроциты, лейкоциты. Балантидии, пройдя через кровяное русло, могут оседать в печени, легких и других органах, вызывая абсцессы. *Цисты* образуются в просвете кишечника, имеют округлую форму размером 45–65 мкм. Выделяясь с фекалиями во внешнюю среду, могут служить источником заражения. ***Путь заражения*** человека — пероральный (при употреблении загрязненных цистами продуктов, воды). Чаще болеют люди, работающие на свинокомплексах.

Диагностика: микроскопическое исследование нативных (нефиксированных) мазков фекалий, подогретых до 30–35 °C, и обнаружение трофозоитов и цист паразита.

Профилактика: выявление и лечение больных лиц и животных, выполнение санитарно-гигиенических норм на свинокомплексах, соблюдение правил личной гигиены.

ГЛАВА 17
МЕДИЦИНСКАЯ ГЕЛЬМИНТОЛОГИЯ.
ТИП ПЛОСКИЕ ЧЕРВИ

17.1 Тип Плоские черви *(Plathelminthes)*. Общая характеристика, классификация

Медицинская гельминтология изучает гельминтов (червей) — возбудителей болезней человека и вызываемые ими заболевания, а также меры профилактики и борьбы с ними. Возбудителями гельминтозов человека являются представители 2-х типов: Плоские черви и Круглые черви.

Плоских червей известно около 7300 видов. Они обитают в пресных и морских водоемах, почве, многие из них являются паразитами.

Для плоских червей *характерно:*

1) билатеральная симметрия;

2) форма тела сплюснутая в спинно-брюшном (дорсо-вентральном) направлении;

3) трехслойность: развитие экто-, энто- и мезодермы;

4) отсутствие полости тела (пространство между органами заполнено паренхимой);

5) наличие кожно-мускульного мешка, который состоит из покровной ткани — тегумента (неклеточной многоядерной структуры) и слоев кольцевых, продольных и диагональных мышц;

6) пищеварительная система представлена передней и средней кишкой, заканчивающейся слепо, у ленточных червей она отсутствует;

7) выделительная система протонефридиального типа;

8) нервная система представлена окологлоточным нервным кольцом и отходящими от него нервными стволами;

9) кровеносная и дыхательная системы отсутствуют;

10) половая система хорошо развита, большинство плоских червей — гермафродиты.

Медицинское значение: имеют 2 класса.

— Тип Плоские черви — *Plathelminthes*:

а) класс Сосальщики — *Trematoda*;

б) класс Ленточные черви — *Cestoidea*.

17.2 Медицинское значение представителей класса Сосальщики Trematoda (печеночный, кошачий, ланцетовидный, легочный, кровяные сосальщики)

Заболевания, вызванные представителями класса Сосальщики, называются трематодозами.

Печеночный сосальщик *(Fasciola hepatica)* — *истинный, облигатный, гетероксенный, внутриорганный эндопаразит, биогельминт. Вызывает фасциолез — инвазионное заболевание, зооноз.* Фасциолез распространен повсеместно. Фасциолез человека регистрируется редко, чаще встречается фасциолез животных.

Морфология. Марита (половозрелая стадия) фасциолы достигает в длину 3–5 см. Многолопастная матка находится непосредственно за брюшной присоской, за маткой лежит яичник, по бокам тела расположены многочисленные желточники, а всю среднюю часть тела занимают семенники. Глотка и пищевод очень короткие, кишечник представлен 2-мя сильно ветвящимися петлями, которые слепо заканчиваются. Яйца желтовато-коричневые, овальные, на одном из полюсов легко различима крышечка; размеры их около 135 × 80 мкм.

Жизненный цикл. Фасциола развивается со сменой хозяев. Окончательными хозяевами ее являются травоядные млекопитающие (крупный и мелкий рогатый скот, лошади, свиньи, кролики и др.), редко им может быть человек. Промежуточный хозяин — прудовик малый *(Calba truncatula)*. С фекалиями окончательного хозяина *яйца* печеночного сосальщика выделяются во внешнюю среду. При попадании их в пресные водоемы из них выходит подвижная личинка, покрытая ресничками — *мирацидий*. Мирацидий активно внедряется в тело промежуточного хозяина. В теле моллюска мирацидий проникает в печень хозяина и превращается в *спороцисту*. Спороцисты напоминают бесформенный мешок, лишенный каких-либо органов, в том числе нервной и выделительной систем. В спороцисте из зародышевых клеток партеногенетически развивается новое личиночное поколение — *редии*. Спороциста лопается, и редии выходят из нее, но продолжают паразитировать в том же хозяине. У редий уже формируется ряд органов: рот, глотка, пищеварительная трубка. Внутри редий также из зародышевых клеток партеногенетически образуется следующее личиночное поколение — *церкарии*. В теле церкария развиты многие органы, характерные для мариты. Он имеет присоски, кишку, нервную и выделительную системы но, в отличие от взрослой формы, снабжен длинным мускулистым хвостом, который обеспечивает поступательное движение. Церкарии покидают моллюска и активно передвигаются в воде, затем прикрепляются к какому-либо предмету, например, к стеблям растений, и покрываются оболочкой, образуя *адолескарий*.

Заражение окончательного хозяина фасциолезом происходит перорально с травой или водой. Человек заражается при использовании некипяченой и не фильтрованной воды из стоячих водоемов, при купании в случае случайного заглатывания воды, а также при употреблении в пищу плохо вымытых овощей, щавеля или других растений. В кишечнике оболочка адолескария растворяется, паразит пробуравливает стенку кишечника и мигрирует в брюшную полость, а затем в желчные ходы печени, где

достигает половозрелого состояния. Инвазионной стадией для человека является адолескарий, а патогенной – марита.

Локализация. Марита фасциолы обитает в желчных протоках печени, желчном пузыре, иногда в поджелудочной железе и других органах.

Патогенез. Ведущую роль в патогенезе фасциолеза имеют аллергические реакции. Фасциолы оказывают на хозяина механическое действие, вызывая закупорку желчных протоков. Они заглатывают эритроциты, лейкоциты и эпителий желчных протоков, чем травмируют окружающие ткани. При интенсивной инвазии возможно развитие цирроза печени.

Для диагностики фасциолеза используют иммунологические реакции. На более поздних сроках заболевания (через 2,5–3 месяца после заражения) диагноз подтверждают обнаружением яиц паразита в дуоденальном содержимом и в фекалиях. Транзиторные яйца паразита могут быть обнаружены и в фекалиях здоровых людей после употребления печени больных фасциолезом животных. В связи с этим при обследовании людей на фасциолез необходимо исключить печень из рациона их питания.

Меры личной профилактики сводятся к следующему: не использовать для питья сырой не фильтрованной воды из опасных в этом отношении водоемов; тщательно мыть или обдавать кипятком овощи, употребляемые в пищу в сыром виде. ***Меры общественной профилактики:*** уничтожение малого прудовика — промежуточного хозяина паразита, выявление и лечение больных животных и людей, смена пастбищ, просветительская работа с населением.

Кошачий, или сибирский, сосальщик *(Opisthorchis felineus)* — *истинный, облигатный, гетероксенный, внутриорганный эндопаразит, биогельминт. Является возбудителем описторхоза — инвазионного природно-очагового заболевания, зооноза.* Это заболевание распространено в Российской Федерации — в Западной Сибири, в бассейнах рек Волги, Камы, Дона, Днепра, Днестра; в Беларуси — в бассейнах рек Немана, Припяти, Днепра, Сожа; также встречается в Украине и других европейских государствах. В последние годы в Беларуси ежегодно регистрируется 30–50 случаев описторхоза в год. Отмечается возникновение местных очагов этого заболевания в Жлобинском районе Гомельской области.

Морфология. Кошачий сосальщик — червь бледно-желтого цвета, длиной 4–13 мм. В средней части тела находится разветвленная матка, за ней следует округлый яичник. В задней части тела расположены два розетковидных семенника. Яйца кошачьего сосальщика размером 26–30×10–15 мкм, желтоватые, овальной формы, имеют крышечку.

Жизненный цикл. Окончательными хозяевами кошачьего сосальщика могут быть человек и рыбоядные млекопитающие (кошки, собаки и др.). С их фекалиями *яйца* паразита выделяются наружу. Для дальнейшего развития яйца должны попасть в пресную воду. Если яйцо будет заглочено про-

межуточным хозяином — моллюском битинией *(Bithinia leachi)*, то в его задней кишке из яйца выходит *мирацидий*, который проникает в печень и превращается в спороцисту. В последней путем партеногенеза развивается поколение *редий*, а в них — поколение *церкариев*. Церкарии покидают моллюска, выходят в воду, плавают в ней и активно вбуравливаются в тело дополнительного хозяина — рыбы семейства карповых или заглатываются ею, после чего проникают в ее подкожную клетчатку и мышцы. Вокруг паразита формируются 2 оболочки: гиалиновая, образованная паразитом, и соединительно-тканная, выделяемая хозяином. Эта стадия развития сосальщика носит название *метацеркария.* Она является инвазионной для окончательного хозяина. ***Заражение*** происходит перорально при поедании сырой, свежемороженой, вяленой или недостаточно термически обработанной рыбы. В пищеварительном тракте оболочки метацеркария растворяются, и паразит проникает в желчный пузырь и печень, где достигает половой зрелости (развивается *марита*). Таким образом, инвазионной стадией для человека является метацеркарий, а патогенной — марита.

Локализация. Кошачий сосальщик паразитирует в печени, желчном пузыре и поджелудочной железе.

Патогенез. Описторхоз — тяжелое заболевание, характеризующееся поражением печени и поджелудочной железы. Питаются гельминты клетками и секретами эпителия желчных протоков печени, могут вызывать закупорку мелких желчных протоков, нарушение оттока желчи. Для острой стадии болезни характерны аллергические реакции организма. В хронической стадии взрослые паразиты оказывают механическое, аллергическое и нервно-рефлекторное влияние. При длительном течении описторхоза возможно развитие цирроза печени, а также рака печени и поджелудочной железы.

Диагностика. В ранней стадии используют серологические методы диагностики. В хронической стадии исследуют дуоденальное содержимое и фекалии на наличие яиц паразита.

Личная профилактика: употреблять в пищу только хорошо проваренную или прожаренную рыбу, не употреблять вяленую рыбу.

Общественная профилактика включает в себя выявление и лечение инвазированных людей и животных, контроль за соблюдением технологии приготовления рыбы, охрана водоемов от фекальных загрязнений, уничтожение моллюсков — промежуточных хозяев паразита, санитарно-просветительная работа с населением.

Ланцетовидный сосальщик *(Dicrocoelium lanceatum)* — *истинный, облигатный, гетероксенный, внутриорганный эндопаразит, биогельминт. Является возбудителем дикроцелиоза — инвазионного зоонозного заболевания.* Дикроцелиоз распространен повсеместно. Человек заражается этим паразитом очень редко.

Морфология. Длина ланцетовидного сосальщика около 10 мм, форма тела ланцетовидная. Короткие глотка и пищевод переходят в кишечник,

имеющий два неразветвленных ствола, которые тянутся по бокам тела к заднему концу, где слепо заканчиваются. Два округлых семенника расположены позади брюшной присоски. Женская половая система состоит из яичника, парных желточников, лежащих по бокам тела, семяприемника и сильно развитой матки, занимающей заднюю часть тела. Яйца этого гельминта по окраске варьируют от желтоватых до темно-коричневых, имеют овальную форму, на одной из сторон снабжены маленькой крышечкой, размером 38–45×25–30 мкм.

Жизненный цикл. Развитие происходит со сменой 2-х промежуточных хозяев. Окончательные хозяева — травоядные млекопитающие, очень редко — человек. Промежуточный хозяин — наземные моллюски родов *Zebrina, Helicella*, дополнительный хозяин — муравьи рода *Formica*. Во внешнюю среду *яйца* этого сосальщика попадают с фекалиями окончательного хозяина. К этому времени внутри яйцевых оболочек содержится уже развивающийся *мирацидий*. Для дальнейшего развития яйцо должно быть проглочено первым промежуточным хозяином. В пищеварительном канале моллюсков мирацидий освобождается от яйцевых оболочек, проникает в печень и превращается в *спороцисту первого порядка*, в которой развиваются *спороцисты второго порядка*. В последних развиваются *церкарии*, которые выходят из спороцист и проникают в легкое моллюска, где инцистируются, склеиваются по нескольку вместе, образуя сборные цисты. Последние со слизью выделяются наружу и попадают на растения. Если они будут съедены вторым промежуточным хозяином — муравьями, то каждый церкарий, выйдя из оболочки, превращается в теле муравья в следующую личиночную стадию — *метацеркарий*. Метацеркарий – инвазионная стадия для окончательного хозяина. Инвазированные муравьи при понижении температуры воздуха передвигаются на верхушки растений и впадают в своеобразное оцепенение, что способствует поеданию их окончательными хозяевами. ***Заражение*** человека и животных происходит перорально при случайном проглатывании муравьев с травой или пищей.

Локализация: желчные протоки печени окончательного хозяина.

Патогенез сходен с таковым при описторхозе и фасциолезе.

Диагностика: обнаружение яиц паразита в дуоденальном содержимом и фекалиях. При этом необходимо помнить о возможности попадания транзитных яиц в кишечник человека вместе со съеденной печенью домашних животных, больных дикроцелиозом.

Личная профилактика: защита продуктов от попадания муравьев при нахождении в полевых условиях, лесу. ***Общественная профилактика:*** выявление и лечение больных животных и людей, смена пастбищ, уничтожение промежуточных хозяев паразита.

Легочный сосальщик *(Paragonimus westermani)* — *истинный, облигатный, гетероксенный, внутриорганный эндопаразит, биогельминт. Является возбудителем парагонимоза — инвазионного, природно-очагового*

зоонозного заболевания. Парагонимоз встречается в странах Юго-Восточной Азии, в Японии, в некоторых районах Африки, Южной Америки и в Приморском крае Российской Федерации.

Морфология. Тело сосальщика коричнево-красного цвета, имеет яйцевидную форму, покрыто шипиками; длина его от 7,5 до 16 мм, ширина — 4–8 мм. Яйца паразита овальные, с крышечкой, золотисто-желтого цвета, размером 80–118 × 48–60 мкм.

Жизненный цикл. Легочный сосальщик развивается со сменой хозяев. Окончательным хозяином этого паразита являются собаки, кошки, свиньи, крысы, ондатры, другие животные и человек. Первым промежуточным хозяином являются пресноводные брюхоногие моллюски рода *Melania*, а вторым — пресноводные раки и крабы. Поскольку половозрелые формы паразита у окончательного хозяина локализируются в легких, то яйца выделяются во внешнюю среду вместе с мокротой и фекалиями. При попадании *яиц* в водоемы, из них выходит *мирацидий*, который активно внедряется в моллюска, где последовательно проходит стадии *спороциты, редии* и *церкария*. Церкарии покидают первого промежуточного хозяина и внедряются в тело второго промежуточного хозяина, где превращаются в *метацеркариев*, инвазионных для окончательных хозяев. ***Заражение*** окончательного хозяина происходит перорально при употреблении в пищу раков и крабов, не подвергавшихся термической обработке. В кишечнике окончательного хозяина личинки паразита проникают через кишечную стенку в брюшную полость, затем пробуравливают диафрагму, оба листка плевры и внедряются в легкие — основное место локализации паразита и другие органы. Здесь вокруг паразита формируются фиброзные кисты. Паразиты достигают половой зрелости и начинают откладывать яйца. Продолжительность жизни паразита в легких превышает 5 лет.

Патогенез. Ведущим фактором в патогенезе этого заболевания являются аллергические реакции организма, а также механическое воздействие паразита. Процесс миграции паразита через стенку кишки, диафрагму сопровождается кровоизлияниями, выраженными воспалительными процессами. В хронической стадии в легких, головном мозге образуются кисты, содержащие гельминтов. Парагонимоз по характеру течения может напоминать туберкулез. Обильно выделяется ржаво-коричневая мокрота, в которой находятся яйца сосальщика.

Диагностика. На ранних стадиях болезни используют клинико-рентгенологические показатели, а также результаты серологического обследования. На поздних стадиях диагноз подтверждают обнаружением яиц паразита в мокроте и в фекалиях.

Личная профилактика: не употреблять в пищу сырых и полусырых пресноводных крабов и раков. ***Общественная профилактика:*** санитарное просвещение, недопущение загрязнения водоемов фекалиями, борьба с моллюсками.

Кровяные сосальщики, или шистосомы — *возбудители шистосомозов*. Шистосомозы встречаются в тропических странах Азии, Африки и Америки. По оценке ВОЗ в мире поражено шистосомозами 200–300 млн человек. По причиняемому экономическому ущербу в тропиках шистосомозы занимают 2-е место по значимости после малярии.

Биологические особенности, морфология. В отличие от других трематод кровяные сосальщики раздельнополы. Молодые особи живут раздельно, но по достижении половой зрелости (примерно в возрасте 6 месяцев) соединяются попарно. У самца тело шире и короче (10–15 мм в длину), у самки тело шнуровидное (до 20 мм в длину). На брюшной стороне самца находится желобок (гинекофорный канал), в котором лежит самка. Присоски у шистосом невелики и находятся на переднем конце тела. Яйца этих паразитов отличаются наличием шипика.

Жизненный цикл. Для некоторых видов шистосом окончательным хозяином является только человек, для других — наряду с человеком различные млекопитающие. Промежуточные хозяева — несколько видов пресноводных моллюсков. Из *яйца*, попавшего в воду, выходит *мирацидий*, который является инвазионной стадией для моллюсков. В теле моллюсков из мирацидия последовательно развиваются два поколения *спороцист*, после чего образуются *церкарии.* Церкарии выходят из промежуточного хозяина, плавают в воде и активно вбуравливаются в тело окончательного хозяина, вызывая кожный зуд и сыпь. Человек заражается обычно при купании, работе в воде на рисовых полях, при питье воды из рек и оросительных систем и т. д. Одежда не препятствует проникновению церкариев в организм окончательного хозяина. ***Путь заражения*** — перкутанный и иногда пероральный. Проникшие в организм окончательного хозяина церкарии превращаются в молодых шистосом — *шистосомул*. По лимфатическим и кровеносным сосудам они попадают в правый желудочек сердца, затем в легкие и печень, где происходит их рост и половое созревание. Затем гельминты обнаруживаются в воротной вене. После завершения полового созревания и спаривания паразиты мигрируют в венозное сплетение мочевого пузыря *(Schistosoma haematobium — S. haematobium)*, либо вены брыжейки и стенок кишок *(Schistosoma mansoni — S. mansoni, Schistosoma japonicum — S. japonicum)*, где самки начинают откладывать яйца.

Патогенез. В ранней стадии заболевания преобладают аллергические реакции, в хронической стадии — воспалительные реакции тканей с последующим фиброзом, образованием гранулем в мочевом пузыре, мочеточниках, легких, печени и других органах.

Наиболее известны 3 вида кровяных сосальщиков, паразитирующих у человека: ***S. haematobium, S. mansoni, S. japonicum***. *Это истинные, облигатные, гетероксенные, тканевые эндопаразиты, биогельминты. Шистосомозы — инвазионные, природно-очаговые заболевания, зоонозы.*

S. haematobium — возбудитель урогенитального шистосомоза (или бильгарциоза) паразитирует в венах брюшной полости и органов мочеполовой системы. Окончательными хозяевами являются человек и обезьяны. В венах окончательного хозяина самки паразита выделяют яйца, имеющие шип. С помощью шипа яйца разрушают стенку кровеносных сосудов, затем они попадают в мочеточник или в мочевой пузырь и с мочой выводятся во внешнюю среду. Дальнейшее развитие и пути заражения изложены выше.

Диагностика: нахождение яиц паразита при микроскопическом исследовании мочи. Также используют рентгенологические и иммунологические методы диагностики.

S. mansoni — возбудитель кишечного шистосомоза — паразитирует в венах брыжейки и толстой кишки. Окончательный хозяин — человек, крупный рогатый скот, собаки. Яйца шипом прободают стенку кровеносных сосудов, попадают в кишечник хозяина и с фекалиями выводятся во внешнюю среду.

Лабораторная диагностика: обнаружение яиц в фекалиях и биоптатах слизистой прямой кишки. Используются иммунологические методы диагностики.

S. japonicum — возбудитель японского шистомоза. Как и предыдущая шистосома, паразитирует в кровеносных сосудах кишечника. Окончательным хозяином наряду с человеком могут быть дикие и домашние млекопитающие. Заболевание протекает тяжело и часто заканчивается смертью. Диагностика такая же, как при кишечном шистосомозе.

Методы ***личной профилактики*** шистосомозов: не купаться и не иметь контакта с водой в тех водоемах, где могут быть церкарии различных шистосом.

Общественная профилактика включает в себя выявление и лечение больных, борьбу с моллюсками, предохранение водоемов от загрязнения фекалиями, санитарное просвещение населения.

17.3 Медицинское значение представителей класса Ленточные черви (*Cestoidea*, свиной, бычий, карликовый цепни, лентец широкий, эхинококк, альвеококк)

Класс ленточные черви *(Cestoidea).* Известно около 1800 видов этого класса, все — облигатные эндопаразиты. Тело половозрелой стадии сплющено в дорсо-вентральном (спино-брюшном) направлении, имеет форму ленты. Состоит из головки (сколекса), шейки и тела (стробилы), состоящей из члеников (проглоттид).

Цепень вооруженный, свиной *(Taenia solium)* — *истинный, облигатный, гетероксенный полостной эндопаразит, биогельминт.* Вызывает ***тениоз*** (при паразитировании половозрелой стадии) и ***цистицеркоз*** (при паразитировании личиночной стадии). *Тениоз и цистицеркоз — инвазионные*

зоонозные заболевания. Паразит распространен повсеместно. В Республике Беларусь регистрируются единичные случаи тениоза и цистицеркоза.

Морфология. Половозрелые формы достигают в длину 2–3 м. Сколекс имеет 4 присоски и двойной венчик крючьев. У незрелых проглоттид мужской половой аппарат состоит из нескольких сотен семенников и извилистого семяизвергательного канала, расположенного поперек членика и переходящего в копулятивный орган — циррус. Последний, на боковой стороне членика открывается в половую клоаку и может выворачиваться наружу. *Отличительными признаками* в строении женской половой системы, имеющими диагностическое значение, являются наличие 3-й (дополнительной) доли яичника в незрелых проглоттидах и количество ветвей матки в зрелых члениках, равное 7–12.

Яйца паразита округлые, с поперечно исчерченной наружной оболочкой, размером 28–40 × 28–38 мкм, внутри содержат шестикрючный зародыш — онкосферу.

Жизненный цикл. Окончательный хозяин — человек. Промежуточный хозяин — свинья, изредка человек. Заражение свиней происходит при поедании нечистот, в которых могут оказаться проглоттиды цепня вооруженного. В желудке свиньи из *яиц* выходят шестикрючные зародыши — *онкосферы*, которые по кровеносным сосудам проникают в мышцы, где через 2 месяца превращаются в *финну — цистицерк*. В цистицерке находится ввернутый сколекс. ***Заражение*** человека тениозом происходит перорально при употреблении в пищу сырой или недостаточно термически обработанной свинины. В свинине цистицерки, имеющие величину рисового зерна видны невооруженным глазом. Под действием пищеварительных соков из цистицерка выворачивается сколекс, с помощью присосок и крючьев паразит фиксируется в кишечнике человека, а затем от его шейки начинают отпочковываться членики. Через 2–3 месяца гельминт достигает половой зрелости. Таким образом, инвазионной стадией для промежуточного хозяина являются яйца, содержащие онкосферы, а для окончательного хозяина — финны.

Человек может заражаться и яйцами паразита, что приводит к развитию цистицеркоза внутренних органов. Ими он может заразиться перорально с пищей или грязными руками. В таком случае источник инвазии — больной человек. Также возможно самозаражение цистицеркозом больного тениозом человека при рвоте. При этом возможно попадание проглоттид паразита в желудок. Здесь они подвергаются перевариванию, и из них выходят онкосферы, которые могут мигрировать и образовать цистицерки в мышцах, глазах, головном мозге и в других органах.

Локализация. Половозрелая стадия локализуется в тонком кишечнике, а личиночная стадия (финны) — в основном в мышцах, иногда в глазах, ЦНС.

Патогенное влияние половозрелой стадии паразита на организм хозяина обусловлено механическим воздействием, использованием перева-

ренной пищи хозяина и токсико-аллергическим действием продуктов жизнедеятельности. При тениозе наблюдается расстройство пищеварения, малокровие, общая слабость. Цистицеркоз мозга бывает причиной смерти, цистицеркоз глаз — потери зрения. Лечение цистицеркоза — только хирургическое.

Диагноз тениоз ставится при нахождении яиц тениид в фекалиях или в материале перианального соскоба. Так как яйца вооруженного и невооруженного цепней практически неотличимы, для уточнения диагноза исследуют проглоттиды паразита, изучая строение половой системы.

Диагностика цистицеркоза: иммунологические методы, ультразвуковое исследование, рентгенологический метод.

Личная профилактика заключается в том, чтобы не употреблять в пищу сырой и полусырой свинины.

Общественная профилактика: согласованная работа санитарной и ветеринарной служб. Для предупреждения заражения свиней необходимы санитарное благоустройство населенных мест и обследование работников, занятых в животноводстве. Мерой общественной профилактики является обязательная ветеринарная экспертиза свинины на бойнях и рынках.

Цепень невооруженный, бычий *(Taeniarhynchus saginatus)* — *истинный, облигатный, гетероксенный полостной эндопаразит, биогельминт. Вызывает тениаринхоз — инвазионное заболевание, зооноз.* Распространен бычий цепень повсеместно. В Республике Беларусь тениаринхоз встречается редко — менее 10 случаев в год.

Морфология. В половозрелом состоянии цепень невооруженный достигает в длину 4–7 м. На сколексе 4 присоски, крючьев нет, поэтому цепень называется невооруженным. В средней части стробилы каждый гермафродитный членик имеет до 1 тысячи пузыревидных семенников. В яичнике только 2 дольки. Матка постепенно наполняется оплодотворенными яйцами и образует боковые ветви. Число их в зрелых члениках варьирует от 17 до 35 с каждой стороны.

Жизненный цикл. Окончательный хозяин цепня невооруженного — человек, промежуточный хозяин — крупный рогатый скот. Последний заражается, поедая проглоттиды, которые с фекалиями человека могут попасть на траву, сено или другой корм. В желудке скота из *яиц* выходят шестикрючные *онкосферы*, которые пробуравливают стенку кишечника и с током крови разносятся в мышцы, где образуют финнозную стадию в виде *цистицерков*, которые, сохраняют жизнеспособность и инвазионность на протяжении 20–24 месяцев. Человек заражается ими при употреблении сырой или полусырой говядины. *Таким образом, инвазионной стадией для промежуточного хозяина являются яйца, содержащие онкосферы, а для окончательного хозяина — финны.* В кишечнике человека развивается половозрелая стадия паразита.

Диагностика такая же, как при тениозе.

Личная профилактика состоит в том, чтобы не есть сырой или полусырой говядины. Меры ***общественной профилактики*** аналогичны таковым при тениозе.

Цепень карликовый ***(Hymenolepis nana)*** *— истинный, облигатный полостной эндопаразит, контактный гельминт. Вызывает гименолепидоз — инвазионное заболевание — антропоноз.* Гименолепидоз распространен повсеместно. Встречается он и в Республике Беларусь — до 10 случаев в год.

Морфология. Карликовый цепень имеет длину от 1 до 5 см (обычно 1,5–2 см.) В стробиле 200 и больше члеников. На грушевидном сколексе расположены 4 присоски и хоботок с венчиком из крючьев. Яйца паразита содержат 6-крючный зародыш – онкосферу, имеют размеры 45 × 37 мкм.

Жизненный цикл. Продолжительность жизни паразита 1–2 месяца. Для карликового цепня человек одновременно является окончательным и промежуточным хозяином. Человек ***заражается*** яйцами паразита перорально с загрязненными руками. Если *яйца* проглочены, то под действием пищеварительных соков в тонком кишечнике из них выходят *онкосферы*, внедряющиеся в ворсинки кишечника. Здесь развиваются *цистицеркоиды*. Через 4–6 суток пораженные ворсинки разрушаются, и цистицеркоиды попадают в просвет кишки. Молодые цепни прикрепляются к слизистой оболочке кишок и через 14–15 дней достигают *половой зрелости*. Концевые проглоттиды отделяются от стробилы и разрушаются в кишечнике. Освободившиеся из них яйца с фекалиями выводятся наружу. Иногда яйца превращаются в половозрелые формы без выхода из организма человека (*аутоинвазия*). В таких случаях инвазия принимает упорное длительное течение.

Промежуточным хозяином этого паразита также может быть мучной хрущ. Если яйца паразита заглатываются мучным хрущом, в нем развивается финна — цистицеркоид. Поэтому человек может заражаться гименолепидозом также при поедании плохо пропеченного теста, содержащего инвазированных мучных хрущей.

Локализация — тонкий кишечник.

Патогенное действие выражается в разрушении большого числа ворсинок кишечника, в развитии аллергоза и токсическом действии продуктов жизнедеятельности гельминтов.

Диагноз ставится при обнаружении в фекалиях яиц или самих гельминтов. Фекалии исследуются 3-х-кратно с интервалами в 15–20 дней.

Основные меры ***общественной и личной профилактики***: выявление и лечение больных, строжайшее соблюдение правил личной гигиены, привитие гигиенических навыков детям, санитарно-просветительная работа среди родителей и работников детских учреждений, тщательная уборка детских учреждений, стерилизация игрушек.

Лентец широкий ***(Diphyllobothrium latum)*** *— истинный, облигатный, гетероксенный полостной эндопаразит, биогельминт. Вызывает дифиллоботриоз — инвазионное, природно-очаговое зоонозное заболевание.*

Дифиллоботриоз распространен повсеместно. Очаги дифиллоботриоза приурочены к местностям с большим количеством водоемов. В нашей стране регистрируется менее 10 случаев дифиллоботриоза в год.

Морфология. В половозрелом состоянии лентец широкий имеет длину 7–10 м и более. Сколекс лишен присосок. Паразит прикрепляется к стенкам кишок при помощи 2-х присасывательных бороздок — ботрий. Зрелые проглоттиды в ширину больше, чем в длину, что обусловило название паразита. В зрелых члениках желточники расположены в боковых частях. Матка имеет характерную форму в виде петель, образующих розетку. Отверстие матки расположено у переднего края проглоттиды. Яйца этого паразита широкоовальные, серовато-желтого цвета, размером 68–75 × 45–50 мкм. На одном из полюсов имеется крышечка, на противоположном полюсе — небольшой бугорок.

Жизненный цикл связан со сменой двух промежуточных хозяев. Окончательные хозяева — человек и плотоядные млекопитающие (кошка, лисица, песец, собака, медведь и др.). Первый промежуточный хозяин — циклоп, 2-й — рыба. При попадании *яиц* паразита в воду через 3–5 недель из них освобождается свободно плавающая, покрытая ресничками личинка — *корацидий*, снабженная 3 парами крючьев. Для дальнейшего развития корацидий должен быть проглочен 1-м промежуточным хозяином — рачками (циклопом или диаптомусом). В кишках рачка корацидий теряет реснички и в виде *онкосферы* проникает в полость тела. Здесь он превращается в личинку — *процеркоид,* который имеет удлиненную форму тела и снабжен 6 крючьями на заднем конце тела. Если рачка проглатывает дополнительный (2-й промежуточный) хозяин — рыба (щука, окунь ерш, налим, форель, лосось, судак и др.), то в ее мускулатуре процеркоид превращается в следующую личиночную стадию — *плероцеркоид.* Если пораженную рыбу съест другая хищная рыба, плероцеркоиды остаются живыми и переходят в ее органы (мышцы, половые железы), в их организме может концентрироваться большое число плероцеркоидов.

Заражение человека происходит перорально при употреблении в пищу свежепосоленной икры, а также сырой или полусырой (недостаточно прожаренной или проваренной) рыбы. При солении, мариновании и термической обработке рыбы плероцеркоиды погибают. *Таким образом, инвазионной стадией для 1-го промежуточного хозяина является корацидий, для 2-го — процеркоид, для окончательного хозяина — плероцеркоид.*

Локализация: паразитирует в тонком кишечнике человека.

Патогенез. Присасывательными ботриями лентец ущемляет слизистую оболочку кишки, что приводит к омертвению тканей. Клубки из стробил нескольких гельминтов могут повлечь кишечную непроходимость. Вследствие использования паразитом части переваренной пищи и, главным образом, действия продуктов метаболизма паразита у больного появляются общая слабость и истощение. Иногда возникает злокачествен-

ное малокровие, связанное с дефицитом цианокобаламина (витамина B_{12}), адсорбируемого гельминтом из содержимого кишечника. При отсутствии лечения болезнь может закончиться смертью.

Диагноз ставится при обнаружении в фекалиях яиц или фрагментов стробилы.

Профилактика дифиллоботриоза сходна с профилактикой описторхоза.

Эхинококк *(Echinococcus granulosus)* — *истинный облигатный, гетероксенный, внутриорганный и полостной эндопаразит, биогельминт. Вызывает эхинококкоз — инвазионное заболевание, зооноз.* Распространено по всему земному шару, но неравномерно, наиболее поражено население южных стран. В Республике Беларусь в регистрируется более 10 случаев эхинококкоза в год.

Морфология. *Половозрелая форма* эхинококка, паразитирующая в кишечнике окончательного хозяина, имеет длину 2–6 мм, состоит из 3–4 члеников. Предпоследний из них — гермафродитный, последний – зрелый, матка которого содержит до 5000 яиц с развитыми онкосферами. На сколексе 4 присоски и хоботок с двумя венчиками крючьев.

Личиночная стадия — эхинококковая киста — представляет собой пузырь с выводковыми капсулами, каждая из которых имеет ввернутый сколекс. Эхинококковый пузырь имеет 3 оболочки. Полость пузыря заполнена жидкостью, содержащей продукты жизнедеятельности паразита.

Жизненный цикл. Окончательные хозяева — собака, волк, шакал. Промежуточные хозяева — человек, крупный и мелкий рогатый скот, свиньи, верблюды, кролики и многие другие млекопитающие. В фекалиях окончательных хозяев, пораженных цепнем эхинококка, находятся *яйца* паразитов. Половозрелые членики могут выползать из заднепроходного отверстия и активно и распространяться по шерсти собаки, оставляя на ней яйца, которыми затем загрязняются пастбища. Овцы ложатся на землю, и на их шерсть попадают яйца гельминта. Человек ***заражается перорально,*** проглатывая *яйца*. Чаще всего они попадают на руки с шерсти собак или овец. В пищеварительном канале промежуточного хозяина из яиц эхинококка выходит *онкосфера,* которая проникает в кровеносные сосуды и током крови заносится в различные органы, где превращаются в *финну (эхинококковый пузырь).* Известны случаи, когда финна у человека достигла размеров детской головки, а у животных — массы 64 кг. В биологическом цикле развития эхинококка человек — слепая ветвь. С ним не связано поддержание существования вида, так как трупы людей лишь в исключительных случаях могут стать добычей окончательных хозяев. Последние заражаются, поедая пораженные органы травоядных животных. В их кишечнике развивается половозрелая стадия паразита. *Итак, инвазионной стадией для промежуточного хозяина являются яйца гельминта, содержащие онкосферы, а для окончательного хозяина — финнозная стадия (пузыри эхинококка).*

Локализация. Половозрелая стадия эхинококка паразитирует в кишечнике окончательного хозяина. Личиночная стадия паразита локализуется в различных внутренних органах промежуточного хозяина: в печени, легких, головном мозге, трубчатых костях.

Патогенное действие. Болезнетворное действие эхинококка на организм человека значительно. Оно связано с нарушением тканей и затруднением функционирования органов, где паразитирует эхинококк, а также с общей интоксикацией. Лечение только хирургическое. Очень опасен разрыв эхинококкозных пузырей, так как это может повлечь анафилактический шок и мгновенную смерть. Разрыв пузыря влечет также обсеменение полости тела дочерними сколексами с последующим их развитием в эхинококковые пузыри.

Наиболее простым ***методом диагностики*** эхинококкоза является рентгенография. Применяется также метод ультразвукового исследования. Эффективна иммунодиагностика, особенно на ранних стадиях болезни (ИФА — иммуноферментного анализа, иногда РНГА — реакция непрямой гемагглютинации).

Профилактика. Личная профилактика заключается в соблюдении правил личной гигиены, мытье рук перед едой, после контакта с собаками. Меры общественной профилактики: не допускать скармливания собакам органов животных, пораженных эхинококком; уничтожать бродячих, а также обследовать и лечить служебных и используемых в хозяйственных целях собак.

Альвеококк *(Alveococcus multilocularis)* — возбудитель многокамерного или альвеолярного эхинококкоза. Эпидемиологическая характеристика паразита та же, что и у эхинококка, а заболевание отличается *природной очаговостью*. Альвеококкоз регистрируется значительно реже эхинококкоза. Очаги заболевания отмечены в Европе, Азии, Северной Америке. В России они встречаются преимущественно в Сибири, известны случаи в Средней Азии, Башкирии и других местах.

Морфология ленточных форм гельминтов — возбудителей эхинококкоза и альвеококкоза очень сходна. Отличительными признаками альвеококка являются количество крючьев на сколексе, равное 28–32, и шаровидная форма матки без боковых выпячиваний, как у эхинококка. Личиночная стадия альвеококка (ларвоциста) представляет собой мелкобугристый пузырь, состоящий из большого числа более мелких пузырьков, не содержащих жидкости. Пузырь почкуется только наружу и способен к прорастанию в близлежащие ткани.

Жизненный цикл сходен с жизненным циклом эхинококка. Окончательными хозяевами альвеококка являются лисицы, собаки и кошки, промежуточными — мышевидные грызуны, изредка человек. Альвеококкоз — природно-очаговый гельминтоз. Существование его связано с циркуляцией паразита среди диких животных. Человек заражается перорально загряз-

ненными онкосферами руками после контакта с пушными зверями или зараженными собаками, а также при употреблении дикорастущих загрязненных ягод и трав или воды из природных источников.

Локализация и патогенное значение. Альвеококк наиболее часто поражает печень, реже — легкие, центральную нервную систему, лимфатические узлы. Альвеококкоз протекает более злокачественно, чем эхинококкоз.

Для установления ***диагноза*** используется иммунодиагностика. В диагностике ранних поражений эффективна МРТ (магниторезонансная томография) после УЗИ (ультразвукового исследования) и КТ (компьютерной томографии).

Лечение только хирургическое, но диагноз устанавливают часто на поздних стадиях, когда оперативное вмешательство затруднено.

Профилактика та же, что при эхинококкозе.

ГЛАВА 18
МЕДИЦИНСКАЯ ГЕЛЬМИНТОЛОГИЯ.
ТИП КРУГЛЫЕ ЧЕРВИ

18.1 Краткая характеристика и классификация типа *Круглые черви*

— Тип Круглые черви — *Nemathelminthes*.

Описано более 500 тыс. видов круглых червей, обитающих в различных средах. Многие из круглых червей приспособились к паразитическому образу жизни. Ряд видов представляет медицинский интерес, являясь паразитами человека. В типе *Nemathelminthes* медицинское значение имеет только *класс Nematoda — собственно круглые черви*.

Общие признаки представителей типа Круглые черви:

1) 3-х-слойность;

2) наличие первичной полости тела;

3) билатеральная симметрия;

4) вытянутое несегментированное тело, имеющее в поперечном сечении более или менее округлую форму;

5) наличие задней кишки и анального отверстия;

6) расположение ротового отверстия на переднем конце тела;

7) частичная редукция кожно-мускульного мешка или полное отсутствие его у некоторых групп; обычно он представлен только продольной мускулатурой, разбитой на 4 продольные ленты;

8) отсутствие дыхательной и кровеносной систем;

9) раздельнополость подавляющего большинства форм.

18.2 Важнейшие представители класса *Круглые черви* — возбудители заболеваний человека (аскарида, токсокара, власоглав, анкилостома, некатор, угрица кишечная, острица, трихинелла, ришта, филярии)

Аскарида человеческая *(Ascaris lumbricoides)* — *истинный, облигатный, моноксенный, внутриполостной эндопаразит, геогельминт. Вызывает аскаридоз — инвазионное заболевание, антропоноз.* Аскаридоз распространен повсеместно, кроме зон тундры и сухих пустынь и степей, где встречаются только завозные случаи этого геогельминтоза. В Республике Беларусь пораженность населения этим гельминтозом составляет менее 0,5 %.

Морфология. Половозрелые самки аскарид достигают в длину 40 см, самцы — 15–25 см. Тело цилиндрическое, суженное к концам. У самца задний конец тела спирально закруглен на брюшную сторону.

Жизненный цикл. Аскарида человеческая паразитирует только у человека. Оплодотворенные *яйца* аскариды выводятся из организма хозяина с фекалиями во внешнюю среду. Для их развития необходим свободный кислород и влажность. В почве при оптимальной температуре (24–25 °С) они достигают инвазионной зрелости примерно за 24 дня. В зависимости от колебаний температуры и влажности сроки могут изменяться. К этому времени в яйце заканчивается формирование подвижной личинки. Человек ***заражается аскаридозом перорально***, случайно заглатывая инвазионные яйца паразита вместе с немытыми овощами, ягодами или загрязненными руками. В кишечнике из яиц освобождаются *личинки*, которые мигрируют в организме человека. Они прободают стенку кишки, попадают в кровеносные сосуды и с током венозной крови через печень, правое предсердие и желудочек сердца проникают в легкие. Для их дальнейшего развития необходим кислород. В легких из капилляров личинки проникают в легочные альвеолы, а затем в бронхи и трахеи. Отсюда личинки поднимаются в глотку и со слюной могут быть снова проглочены. Миграция длится около 2-х недель. Попав вторично в кишечник человека, личинки аскариды через 2,5–3 месяца превращаются в половозрелых особей. После спаривания с самцами самки аскариды способны выделять оплодотворенные яйца, которые с фекалиями выделяются во внешнюю среду, где продолжают свое развитие. Ежесуточно самка способна выделять до 240 тыс. яиц. Число аскарид, одновременно паразитирующих в кишечнике человека, может исчисляться единичными особями, а может достигать нескольких сотен. Продолжительность паразитирования взрослых особей в кишечнике человека не превышает 1 года.

Локализация половозрелых аскарид — тонкий кишечник. Возможна нетипичная локализация — в желчных протоках печени, протоках поджелудочной железы, в дыхательных путях.

Патогенез. На миграционной стадии болезни наблюдаются аллергические реакции, происходит травмирование личинками тканей кишечника,

печени и особенно легких, может развиться пневмония или бронхит. Характерно повышение содержания эозинофилов в периферической крови (до 35–60 %). У больных появляется кашель, боль в груди, повышение температуры тела. Однако при низкой интенсивности инвазии ранняя фаза аскаридоза может протекать субклинически или бессимптомно. В кишечной фазе аскаридоза аллергический фактор менее выражен. Взрослые аскариды, паразитируя в кишечнике, поглощают из него питательные вещества и витамины, травмируют его стенки, могут стать причиной кишечной непроходимости. У больных отмечаются боли в животе, головные боли, общая слабость, головокружение, раздражительность, снижение работоспособности и памяти. Доказано иммуносупрессивное действие половозрелых стадий паразита на организм хозяина.

Диагностика: обнаружение яиц паразита в фекалиях. Яйца аскариды желто-коричневого цвета окружены толстой бугристой оболочкой, имеют овальную форму. Размеры яиц 50–70 × 40–50 мкм. На стадии миграции обнаруживают личинки аскариды в мокроте. При нетипичной локализации паразита используют иммунологические реакции.

Меры личной профилактики: мытье рук после контакта с землей, тщательная очистка и мытье овощей, фруктов и ягод перед употреблением в пищу, их термическая обработка. ***Меры общественной профилактики:*** выявление и лечение больных, санитарно-просветительная работа, благоустройство туалетов.

Токсокара *(Toxocara canis)* — *истинный, облигатный, моноксенный, внутриполостной (в половозрелой стадии) и тканевой (в личиночной стадии) эндопаразит, геогельминт. Вызывает токсокароз — инвазионное заболевание, зооноз.* Токсокароз человека вызывается миграцией в его органах личинок токсокары. Токсокароз распространен повсеместно, в том числе, и в Республике Беларусь.

Морфология. Половозрелые самки имеют длину 9–18 см, самцы — 5–10 см. Токсокары внешне похожи на аскарид, отличаются от них наличием на головном конце широких боковых крыльев. Яйца токсокары почти круглые, коричневые, с мелкобугристой оболочкой размером 66–85 × 64–78 мкм.

Жизненный цикл. Окончательным хозяином *Toxocara canis* являются собаки и дикие волчьи. В их организме токсокары проходят такой же цикл развития, как и аскариды в организме человека. С фекалиями окончательного хозяина яйца паразита выделяются во внешнюю среду, где достигают инвазионной стадии через 5 дней. Человек ***заражается токсокарозом перорально*** при контакте с почвой или при употреблении пищи или воды, загрязненной яйцами паразита. Человек является биологическим тупиком в цикле развития токсокар, так как в его организме паразит не достигает половозрелой стадии. В кишечнике человека из яиц выходят личинки, размером 0,1–0,2 мм. Они проникают через стенку кишечника в лимфатические и кровеносные сосуды и разносятся в печень, легкие, глаза, селезенку, ске-

летные мышцы и головной мозг, вызывают повреждение внутренних органов и вызывают аллергические реакции. При глазной форме токсокароза снижается острота зрения, возможно развитие слепоты. Нередко токсокароз протекает субклинически, а иногда бессимтомно.

Для ***диагностики*** токсокароза используют иммунологические реакции, наиболее часто – метод иммуноферментного анализа.

Профилактика токсокароза сходна с профилактикой аскаридоза. Мерами общественной профилактики этого гельминтоза также является плановая дегельминтизация собак, оборудование специальных площадок для их выгула, а также защита детских игровых площадок от фекального загрязнения.

Власоглав человеческий *(Trichocephalus trichiurus)* — *истинный, облигатный, моноксенный эндопаразит, геогельминт. Вызывает трихоцефалез – инвазионное заболевание, антропоноз.* Этот гельминтоз распространен повсеместно, в том числе и в Беларуси. Пораженность трихоцефалезом населения нашей Республики составляет 0,03 %.

Морфология и биология паразита. Власоглав имеет длину 3–5 см. Головной конец тела значительно уже заднего и нитевидно вытянут. Задний конец тела у самца спирально закручен. Продолжительность жизни власоглава — 5–6 лет.

Жизненный цикл. Власоглав паразитирует только у человека. *Яйца* власоглава с фекалиями больного выводятся во внешнюю среду и развиваются в почве. В яйце развивается *личинка*, достигающая инвазионной зрелости при температуре 25–30 °С примерно за 25–30 дней. Человек ***заражается трихоцефалезом перорально*** при употреблении загрязненных яйцами овощей, ягод, другой пищи или воды. В кишечнике из яйца выходит личинка, которая внедряется в стенку кишки, растет и достигает половозрелости. После оплодотворения самки начинают выделять яйца (до 60 тыс. в сутки). Яйца власоглава имеют размеры 50–54 × 22–23 мкм, по форме напоминают бочонки, имеют пробковидные образования на полюсах.

Локализация. Слепая кишка, верхние отделы толстой кишки. Передний (тонкий) конец тела паразита глубоко погружен в слизистую оболочку кишки, как бы ее прошнуровывает. Задний конец тела находится в полости кишки.

Патогенез. Власоглав нарушает целостность кишечника, питается кровью, вызывает воспалительные процессы. У больных развивается анемия, появляются боли в животе, возможно развитие нервных расстройств.

Диагноз ставится при обнаружении яиц в фекалиях.

Профилактика — та же, что и при аскаридозе.

Кривоголовка *(Ancylostoma duodenale)* — *истинный, облигатный, моноксенный, полостной эндопаразит, геогельминт. Вызывает анкилостомоз — инвазионное заболевание, антропоноз.* Анкилостомоз распространен преимущественно в странах с субтропическим и тропическим климатом. Встречается в Закавказье, Средней Азии. В умеренном климате очаги анкилостомоза могут возникать в шахтах.

Морфофизиологические особенности. Анкилостомы — черви красноватого цвета. Длина самки 10–18 мм, самца — 8–10 мм. Передний конец тела искривлен на спинную сторону, откуда и название паразита. Паразитирует в двенадцатиперстной кишке человека. На головном конце червя расположена ротовая капсула с 4 зубцами. Капсулой кривоголовка захватывает небольшой участок слизистой оболочки кишки и, прикрепляясь к ней, питается кровью. Яйца анкилостом овальные, с притупленными полюсами, покрыты тонкой, прозрачной оболочкой, размеры 56–60 × 34–40 мкм. Продолжительность жизни паразита — 4–5 лет.

Жизненный цикл. Анкилостома паразитирует только у человека. Оплодотворенные *яйца* с фекалиями выводятся во внешнюю среду. При благоприятной температуре уже через сутки из яиц выходят *рабдитные личинки,* не инвазионные. Рабдитные личинки во внешней среде питаются фекалиями и другими гниющими органическими веществами. Личинки 2 раза линяют, и развиваются в инвазионные (*филяриевидные*). В организм человека личинки могут попасть 2-мя путями: через рот с загрязненной пищей и водой (перорально) или активно внедрившись через кожу (перкутанно).

При пероральном заражении личинки не мигрируют, проникают в слизистую оболочку кишечника, а затем через 3–4 дня возвращаются в просвет и созревают через 4–5 недель (у некатора — через 8–10 недель). В кишечнике человека эти паразиты живут 1–3, реже — 5–6 лет.

Перкутанное заражение возможно при контакте человека с почвой или растениями (преимущественно поражаются рабочие чайных плантаций, огородники, землекопы, шахтеры). При таком заражении личинки совершают миграцию: через кровеносные сосуды они проникают в сердце, затем в легкие, дыхательные пути, глотку, проглатываются со слюной и попадают в пищевод, желудок, а затем в двенадцатиперстную кишку. В кишечнике развиваются половозрелые особи. Самки и самцы копулируют. Самки выделяют яйца (до 10 тыс. в сутки), которые с фекалиями выводятся наружу. Для развития яиц и личинок анкилостомы необходимы определенные условия. Помимо доступа кислорода обязательна высокая влажность и сравнительно высокая температура (оптимум — 30–32 °С). Все это ограничивает географическое распространение анкилостомоза, так как для развития этого гельминта требуются условия с жарким климатом. Благоприятные для анкилостомы микроклиматические условия (тепло и влажность) могут создаваться в шахтах.

Локализация — двенадцатиперстная кишка.

Патогенз. Болезнетворное действие анкилостом обусловлено потерей крови, которой они питаются, и интоксикацией продуктами жизнедеятельности паразита. У больных появляются боли в области двенадцатиперстной кишки, расстройство пищеварения, общее недомогание, головная боль, апатия, ослабление памяти, истощение, у детей замедляется развитие. При отсутствии лечения возможен смертельный исход.

Диагностика — микроскопическое исследование фекалий на наличие яиц и личинок гельминта, иммунологические реакции.

Личная профилактика заключается в том, что в очагах анкилостомоза нельзя ходить по земле без обуви, ***общественная*** — в выявлении и лечении больных в районах распространения этого заболевания, устройство туалетов особого типа (цементирование приемников) и общем коммунальном благоустройстве населенных пунктов (канализация, водопровод). Личинки анкилостомы могут быть уничтожены в почве хлоридом калия.

Некатор ***(Necator americanus)*** — возбудитель некатороза — заболевания, клинически неотличимого от анкилостомоза. В связи с этим анкилостомоз и некатороз объединяют в одну группу заболеваний – анкилостомидозов. Распространен некатороз в тропическом и субтропическом поясах, преимущественно в Азии и Южной Америке. Некатор морфологически и биологически имеет большое сходство с анкилостомой, но размеры его несколько меньше: длина самки 8–13 мм, самца — 5–10 мм. В ротовой полости вместо зубцов имеются 2 острые режущие пластинки. Яйца морфологически неотличимы от яиц кривоголовки.

Диагноз ставится так же, как и при анкилостомозе.

Профилактика — та же, что и при анкилостомозе.

Угрица кишечная ***(Strongyloides stercoralis)*** — *истинный, моноксенный, внутриполостной эндопаразит, геогельминт. Вызывает стронгилоидоз — инвазионное заболевание, антропоноз.* Стронгилоидоз широко распространен в странах с жарким климатом, но встречается и в умеренном поясе: в Закавказье, Средней Азии, Молдавии, Украине, а также в ряде районов России. В Беларуси регистрируются единичные случаи этого гельминтоза.

Морфология. Угрица — очень мелкий червь. Самка паразитического поколения имеет в длину 2–3 мм, самцы — 0,7 мм. У самцов задний конец тела заострен и загнут на брюшную сторону.

Жизненный цикл очень сложен, связан с существованием свободноживущих и паразитических поколений. Угрица паразитирует только у человека. Инвазионные *филяриевидные личинки* проникают через кожу перекутанно, реже проглатываются с загрязненной пищей (пероральный путь заражения). Они попадают в кровеносные сосуды и с током крови заносятся в сердце, а затем в легкие. Уже в альвеолах часть личинок превращается в *половозрелые формы*. Из дыхательных путей угрицы попадают в рот и заглатываются, после чего паразитируют в тонкой и двенадцатиперстной кишках. Оплодотворенные самки откладывают *яйца*, из которых в кишечнике человека выходят *рабдитные личинки*. С фекалиями они выводятся наружу. Дальнейшее их развитие может идти 2-мя путями:

1. Прямое развитие.

Во внешней среде рабдитные личинки питаются разлагающимися веществами, линяют, превращаются в филяриевидных личинок, достигают инвазионной зрелости, попадают в кишечник человека через рот или перкутанно.

2. Непрямое развитие.

1. Часть рабдитных личинок в почве превращается в самцов и самок свободноживущего поколения, питающегося органическими веществами. Свободноживущие самки после оплодотворения откладывают яйца, из которых выходят рабдитные личинки. В зависимости от условий среды личинки могут превращаться или в половозрелые формы следующей свободноживущей генерации, или в филяриевидных личинок, способных заразить человека.

2. Рабдитные личинки могут задержаться в кишечнике и после линьки переходить в филяриевидную стадию, в которой, не выходя из организма человека, совершают миграцию и окончательно созревают в просвете кишечника. Так происходит аутосуперинвазия.

Локализация — тонкий кишечник.

Патогенез. В результате проникновения личинок через кожу на ней могут возникать воспалительные процессы. В ранней стадии заболевания преобладают аллергические симптомы. У больных стронгилоидозом нарушается нормальная работа пищеварительной системы, иногда наступает истощение.

Диагностика основана на обнаружении личинок в свежих, еще теплых фекалиях или в дуоденальном содержимом. В миграционной стадии исследуют мокроту на наличие личинок и половозрелых стадий паразита.

Личная профилактика заключается в соблюдении правил личной гигиены, особенно при контакте с землей, а также в запрете ходить по земле без обуви. ***Общественная профилактика*** основана на выявлении и лечении больных, а также общем коммунальном благоустройстве населенных пунктов (их обеспечении канализацией и водопроводом). Личинки паразита могут быть уничтожены в почве при обработке ее хлоридом калия.

Острица ***(Enterobius vermicularis)*** *— истинный, облигатный моноксенный, полостной эндопаразит, контактный гельминт. Вызывает энтеробиоз — инвазионное заболевание, антропоноз.* Эта инвазия распространена повсеместно. В Республике Беларусь энтеробиоз является наиболее часто встречающимся гельминтозом. Пораженность им населения составляет около 3 %. Наиболее часто энтеробиоз встречается у детей.

Морфология. Острица — небольшой червь белого цвета. Длина самок около 10 мм, самцов — 2–5 мм. Задний конец тела самца спирально закручен. Яйца этого паразита бесцветные, ассимметричные, уплощены с одной стороны, имеют размеры 50–60 × 20–30 мкм.

Жизненный цикл. Острица паразитирует только в организме человека. Смены хозяев нет. ***Путь заражения — пероральный.*** С загрязненными руками, продуктами или же при вдыхании с пылью яйца паразита попадают в организм человека. В кишечнике из яйца выходит личинка, которая в своем развитии 2–3 раза линяет. Половозрелые самки и самцы копулируют. После этого самцы погибают и с фекалиями покидают кишечник. Самки с оплодотворенными яйцами спускаются к анусу, преимущественно ночью, когда ослабевает тонус его сфинктера, выходят наружу и откладыва-

ют на кожу промежности человека от 10 до 15 тыс. яиц, вызывая при этом сильный зуд. После откладывания яиц самки, как правило, погибают. Лица, страдающие энтеробиозом, во сне расчесывают зудящие места, яйца попадают на пальцы, особенно скапливаются под ногтями. Здесь яйца острицы достигают инвазионной зрелости через 4–6 часов. С рук они могут быть занесены в рот самим же больным (***аутореинвазия***), а также рассеиваются по белью и окружающим предметам.

Продолжительность жизни острицы около 1 месяца. Если в этот период не наступит новое заражение, возможно избавление от остриц и без специального лечения.

Локализация. Острицы паразитируют в нижнем отделе тонкого кишечника, слепой кишке и в верхнем отделе толстой кишки.

Патогенз. Паразитируя в кишечнике человека, острицы поглощают из него питательные вещества и витамины, что может приводить к истощению организма и гиповитаминозу. Проникая в подслизистую оболочку кишечника, паразиты вызывают местные воспалительные реакции. Проникновение остриц в аппендикс может стать причиной его воспаления. Проникновение самок паразита в половые пути девочек вызывает вульвовагиниты. Паразитирование остриц приводит к снижению иммунитета хозяина, следствием чего является увеличение восприимчивости к другим инфекционным болезням и снижение эффективности вакцинации детей против кори и других инфекционных болезней. У некоторых лиц энтеробиоз может способствовать развитию аллергических реакций. При энтеробиозе возникают боли в животе, кишечные расстройства, дисбактериоз, зуд в перианальной области, неспокойный сон, головные боли, снижение успеваемости у школьников и трудоспособности у взрослых, иногда нервные расстройства. При низкой интенсивности инвазии энтеробиоз может протекать бессимптомно.

Диагностика: микроскопическое исследование соскобов с перианальных складок и обнаружение яиц остриц. Наиболее часто соскоб осуществляют методом липкой ленты по Грэхему. Сотрудниками кафедры медицинской биологии и генетики разработано «Устройство для обследования на энтеробиоз», основанное на использовании метода липкой ленты, удобное для обследования семейных микроочагов. Это устройство используется в практике здравоохранения Гомельской области. Иногда диагноз энтеробиоз можно установить при нахождении в кале или перианальной области ребенка выползающих остриц. В фекалиях больных энтеробиозом яйца обнаруживаются редко.

Личная профилактика заключается в тщательном соблюдении правил личной гигиены. Особенно важно прививать гигиенические навыки детям, следить за чистотой их рук и ногтей, подмывать детей с мылом утром после сна. Эффективна систематическая влажная уборка помещений, мытье и обработка игрушек и предметов обихода.

Общественная профилактика заключается в плановом обследовании детских коллективов на энтеробиоз и лечении больных. В коллективах, где выявляемость энтеробиоза выше 15 %, проводят лечение всех детей. Очень важно проводить одновременное обследование всех членов семьи больного ребенка и лечение всех инвазированных.

Трихинелла *(Trichinella spiralis)* — *истинный, облигатный, тканевой и полостной эндопаразит, биогельминт. Вызывает трихинеллез — инвазионное, природноочаговое заболевание, зооноз.* Эпизодически трихинеллез встречается повсеместно, но, преимущественно, в определенных природных очагах. В Беларуси ежегодно регистрируются вспышки трихинеллеза — до 50 случаев в год.

Морфология. Трихинелла — очень мелкий гельминт. Самка имеет в длину 2,6–3,6 мм, самец — 1,4–1,6 мм.

Жизненный цикл. Кроме человека трихинеллы паразитируют у свиней, крыс, собак, кошек, волков, медведей, лис и многих других млекопитающих. Любое животное, в организме которого живут трихинеллы, является одновременно окончательным и промежуточным хозяином. Половозрелые трихинеллы живут в тонком кишечнике 1,5–2 месяца. После копуляции в кишечнике хозяина самцы погибают, а самки за время своей жизни отрождают около 1500–2000 живых личинок, после чего погибают. Личинки проникают в лимфатическую систему, а затем током крови разносятся по всему организму, но, преимущественно, локализуются в определенных группах мышц: диафрагме, межреберных, жевательных, дельтовидных, икроножных. Период миграции продолжается от 2 до 6 недель. Проникнув в мышечные волокна, личинка свертывается спиралью и через 2–3 недели покрывается оболочкой, которая в дальнейшем (примерно через год) обызвествляется. В формировании оболочки принимают участие и ткани организма хозяина. В обызвествленных капсулах личинки сохраняют жизнеспособность многие годы.

Для превращения личинок в половозрелые формы они должны попасть в кишечник другого хозяина. Это происходит при поедании больного животного здоровым. Тогда трихинеллезные капсулы под действием пищеварительных ферментов растворяются, личинки выходят в кишечник, и в течение 2–3 дней достигают половой зрелости. Цикл развития замыкается. В природных очагах трихинелла циркулирует преимущественно у диких кабанов (всеядных животных) и хищников (волк, рысь).

Человек заражается перорально, употребляя в пищу свинину или мясо медведя, дикого кабана, барсука и других животных, зараженных личинками трихинеллы. Термическое воздействие, которому подвергается мясо при обычной кулинарной обработке, трихинелл не убивает.

Локализация. Личинки трихинелл паразитируют в поперечнополосатой мускулатуре, а половозрелые трихинеллы — в тонком кишеч-

нике человека и животных, залегая между ворсинками и лишь передним концом проникая в лимфатические сосуды.

Патогенез. У человека клинические проявления трихинеллеза бывают различными: от бессимптомных форм до смертельного исхода, что зависит, главным образом, от числа проглоченных личинок. Для того чтобы получить тяжелое заболевание, достаточно съесть 10–15 г трихинеллезного мяса. Для трихинеллеза характерна высокая температура, головная и мышечные боли, отеки век, лица, высокая эозинофилия крови, кишечные расстройства, общая слабость. При трихинеллезе наблюдаются бурные аллергические реакции организма хозяина.

Заболеваемость трихинеллезом обычно носит групповой характер. Заболевают члены одной семьи, лица, участвующие в одном праздничном застолье, охотничьей трапезе, использовавшие в питание мясо одного и того же трихинеллезного животного, не прошедшего предварительного санитарно-ветеринарного контроля.

Диагноз ставится на основании клинических симптомов (отеки век и лица, лихорадка, высокая эозинофилия крови, мышечные боли), эпидемиологического анамнеза, а также результатов исследования биоптатов икроножных мышц человека на наличие личинок паразитов. Применяются иммунологические реакции. Если есть возможность, проводят также трихинеллоскопию мяса, предположительно послужившего источником инвазии.

Профилактика. Не следует употреблять в пищу свинину и мясо диких животных, не прошедшее ветеринарно-санитарной экспертизы. Необходимо содержать свиней в условиях, исключающих возможность поедания трупов зараженных животных. Необходимо проводить санитарно-просветительную работу среди населения.

Ришта ***(Dracunculus medinensis)*** — возбудитель дракункулеза. Встречается в Ираке, Индии, тропической Африке и ряде других стран.

Морфология. Нитевидная самка достигает в длину от 30 до 150 см при толщине 1–1,7 мм. Длина самца — 12–29 мм, толщина — 0,4 мм.

Жизненный цикл связан со сменой хозяев. Окончательный хозяин — человек, иногда собака, промежуточный — циклоп. Находясь в подкожной клетчатке окончательного хозяина, ришта образует шнуровидный валик, на конце которого формируется пузырь, заполненный некротическими массами. После прорыва пузыря обнаруживается передний конец паразита. Самка ришты живородящая. При обмывании язвы водой она отраждает множество личинок, выбрасываемых струей. Дальнейшее развитие личинок происходит в том случае, если они попадают в водоем и проглатываются циклопом. В теле циклопа осуществляется дальнейшее развитие и образуются *личинки — микрофиллярии.* При питье сырой нефильтрованной воды окончательный хозяин (человек, собака) может проглотить циклопа, пораженного микрофиллярией. В желудке окончательного хозяина циклоп переваривается, а микрофиллярии ришты прободают стенку кишки и затем про-

никает в подкожную клетчатку, где достигают половой зрелости примерно через год. Цикл развития ришты изучен русским зоологом А. П. Федченко.

Локализация — подкожная клетчатка, около суставов преимущественно нижних конечностей. Возможна атипичная локализация паразита: под серозной оболочкой желудка, в стенке пищевода, под мозговыми оболочками.

Патогенез. Дракункулез проявляется в виде зуда и затвердения в местах локализации паразита. При локализации возле суставов больной лишается возможности ходить. Язвы болезненны, могут сопровождаться вторичной инфекцией. В поздней фазе заболевания до появления язв диагноз может быть поставлен при наличии хорошо заметных извитых валиков под кожей в местах локализации паразита. При атипичной локализации применяют иммунологические реакции.

Личная профилактика. В существующих очагах дракункулеза не следует пить некипяченную или нефильтрованную воду.

Общественная профилактика заключается в охране мест водоснабжения, запрещении купания в них, коммунальном благоустройстве населенных мест (водопровод).

Филярии (круглые черви семейства *Filariidae*) — возбудители филяриозов. Они имеют удлиненное нитевидное тело, утончающееся к концам. Размеры очень мелкие. Биогельминты. Развитие происходит со сменой хозяев. Человек — окончательный хозяин. Заражение филяриозами происходит трансмиссивным путем. Взрослые филярии паразитируют в различных органах. Самки живородящи. Личинки (микрофилярии) циркулируют в крови и активность их подчинена суточному ритму. У видов, распространяемых комарами, микрофилярии в периферических кровеносных сосудах обычно появляются ночью, а распространяемых слепнями — днем, т. е. тогда, когда активны насекомые переносчики. Насекомые вместе с насасываемой кровью больного поглощают и микрофилярий. В теле промежуточного хозяина личинки развиваются в мышцах и жировом теле, дважды линяют и, достигнув инвазионной зрелости, проникают в колющий аппарат насекомого. При питании насекомых кровью человека, личинки проникают в его кровеносное русло и лимфатическую систему или попадают туда, активно внедряясь через кожные покровы.

Wuchereria bancrofti — возбудитель вухерериоза. Вухерериоз широко распространен в тропических странах Азии, Африки, Америки, отмечен в Австралии.

Размеры самки около 80–100 мм, самца — около 40 мм.

Жизненный цикл. Единственный окончательный хозяин — человек, промежуточный — комары родов *Anopheles, Culex, Aedes* и др. ***Заражение*** человека происходит по типу специфической инокуляции. Взрослые филярии в теле человека живут до 20 лет, ***локализуются*** в лимфатических сосудах и узлах. Обычно самцы и самки переплетаются между собой, образуя клубок. Самки отрождают микрофилярий, которые мигрируют из лим-

фатической системы в кровеносную. Продолжительность их жизни около 70 дней. Если они попадут к промежуточному хозяину — комару при сосании крови человека, то здесь в зависимости от температурных условий, цикл развития длится от 8 до 35 дней.

Патогенез. Начальная стадия заболевания проявляется лихорадкой, сыпью на коже, отеками отдельных органов. Через 2–7 лет появляются расширения вен и лимфатических сосудов, наступает элефантиаз (слоновость) — сильное деформирующее и обезображивающее увеличение различных частей тела, чаще всего, ног, половых органов, у женщин – молочных желез.

Диагностику осуществляют иммунологическими методами, а также исследуют кровь на обнаружение микрофилярий в мазке и толстой капле крови.

Brugia malayi — возбудитель бругиоза. Инвазия распространена в ряде стран Азии. Размеры самки около 55 мм, самца — около 22 мм. Самки живородящие. Жизненный цикл и само заболевание сходно с вухерериозом. Окончательный хозяин для некоторых штаммов — человек, для других еще и некоторые животные: дикие и домашние кошки, собаки, обезьяны. Промежуточные хозяева — комары *Anopheles, Aedes* и др. Слоновость при бругиозе развивается почти исключительно на нижних конечностях.

Loa loa — возбудитель лоаоза. Распространен лоаоз в зоне влажных тропических лесов Западной и Центральной Африки.

Морфология. *Loa loa* — белые полупрозрачные нитевидные филярии. Размеры самки около 50–70 × 0,5 мм, самца — 30–34 × 0,3 мм.

Жизненный цикл. Окончательный хозяин — человек. Промежуточный хозяин — слепни рода *Chrysops*. В слепнях микрофилярии достигают инвазионной зрелости через 7–10 дней.

Локализация. Половозрелые особи паразитируют в коже и подкожной клетчатке, под конъюнктивой глаза и под серозными оболочками различных органов.

Патогенез. Болезнь проявляется аллергическими реакциями, зудом кожи, лихорадкой. Лоаоз — хронически протекающий филяриатоз, характеризующийся отеками мягких тканей, поражением конъюнктив, серозных оболочек. Проникновение микрофилярий в глазное яблоко может привести к отеку сетчатки.

Диагностика: нахождение микрофилярий под конъюнктивой глаза, обнаружение микрофилярий в крови (тонких мазках и толстой капле), иммунологические реакции.

Личная профилактика: защита людей от нападения слепней, использование реппелентов.

Общественная профилактика: выявление и лечение больных, просветительская работа с населением.

Onchocerca volvulus — возбудитель онхоцеркоза. Онхоцеркоз широко распространен в странах Африки, очаги его имеются и в тропической зоне Америки.

Размеры самки около 33–50 мм, самца — от 19 до 42 мм.

Жизненный цикл. Окончательный хозяин только человек, промежуточные хозяева — мошки рода *Simulium*. При укусе больного мошки всасывают микрофилярии, которые в их теле достигают инвазионной зрелости за 6–12 дней. При нападении мошек на человека личинки попадают на его кожу, активно в нее внедряются (*путь заражения — трансмиссивный перкутанный*) и мигрируют в лимфатическую систему, в подкожную жировую клетчатку, где спустя 10–18 месяцев развиваются до половозрелых форм. Продолжительность жизни взрослых гельминтов в теле человека до 20 лет, отдельных генераций личинок (микрофилярий) — 1–3 года.

Патогенное значение имеют как взрослые паразиты, так и микрофилярии. Отрожденные самками микрофилярии проникают в кожные покровы, глаза, лимфатические узлы. Онхоцеркоз проявляется в виде подкожных поражений (онхоцерком), связанных с реактивным разрастанием соединительной ткани вокруг погибших и живых гельминтов. Онхоцеркомы бывают от 0,4 до 3–5 см в диаметре, чаще всего локализуются в области головы, шеи, плечевого пояса. Наиболее тяжелым осложнением заболевания является поражение глаз, нередко приводящее к потере зрения. Предполагается, что в Африке онхоцеркозом болеет не менее 20 млн человек, из которых 1–2 % ослепли.

Диагностика: нахождение микрофилярий в крови (тонких мазках и толстой капле), в срезах кожи в области онхоцерком, иммунологические реакции.

Профилактика филяриатозов — выявление и лечение больных, борьба с комарами, слепнями, мошками, выявление мест их выплода и ликвидация их.

ГЛАВА 19
МЕДИЦИНСКАЯ АРАХНОЭНТОМОЛОГИЯ

19.1 Арахноэнтомология как наука. Классификация типа Членистоногие (Arthropoda)

Арахноэнтомология — *раздел медицинской паразитологии, изучающий значение членистоногих как эктопаразитов, возбудителей заболеваний и переносчиков возбудителей заболеваний человека.*

Членистоногие — самый многочисленный тип животных по количеству входящих в него представителей. Он объединяет свыше 1 млн видов. Тип делится на 3 подтипа, в каждом из которых выделяют по одному классу, имеющему медицинское значение:

— Тип Членистоногие — *Arthropoda:*

1) подтип Жабернодышащие — *Branchiata:*

а) класс Ракообразные — *Crustacea;*

2) подтип Хелицеровые — *Chelicerata:*

а) класс Паукообразные — *Arachnida;*

3) подтип Трахейнодышащие — *Tracheata:*

а) класс Насекомые — *Insecta.*

Болезнетворное влияние членистоногих на здоровье человека определяется: 1) собственно паразитизмом членистоногих; 2) значением членистоногих как промежуточных хозяев гельминтов — паразитов человека; 3) как переносчиков возбудителей инфекций и инвазий; 4) ядовитым действием на человека.

19.2 Медицинское значение ракообразных

Медицинское значение ракообразных невелико. Оно определяется их ролью в качестве промежуточных хозяев гельминтов. Из низших ракообразных циклопы являются промежуточными хозяевами для лентеца широкого и ришты. Из высших ракообразных раки и крабы выступают в роли промежуточного хозяина для легочного сосальщика.

19.3 Особенности морфологии, биологии и медицинское значение клещей (иксодовых, аргасовых, краснотелковых, саркоптовых, железничных, гамазовых, тироглифных и пироглифных)

В классе паукообразных важное медицинское значение принадлежит клещам (*Отряд Acarina*). Это обширная группа животных, многие виды которой являются кровососущими, паразитируют на птицах, млекопитающих и человеке, выступая в роли переносчиков возбудителей трансмиссивных заболеваний. Рассмотрим представителей важнейших семейств отряда Клещи.

Иксодовые клещи *(Ixodidae)* — сезонные временные эктопаразиты млекопитающих, человека. Активны с ранней весны до поздней осени. С наступлением холодов впадают в состояние временного оцепенения или диапаузы. На всех стадиях развития кроме яйца питаются кровью. Присосавшись к хозяину, иксодовые клещи могут долго, сутками сосать кровь. Самки могут увеличиваться в размерах в 3–4 раза. Они очень плодовиты, одномоментно могут откладывать до 17 тыс. яиц. Развитие осуществляется путем неполного метаморфоза (яйцо – личинка – нимфа – имаго). Личинки имеют 6 ходильных конечностей, а нимфы и имаго — 8. Нимфы не имеют полового отверстия. Общая продолжительность жизни иксодовых клещей — 3–6 лет. Длительность голодания половозрелых форм может достигать 2–3 лет.

В строении для иксодовых клещей характерно слияние головогруди и брюшка в одно целое. Совокупность ротовых органов получает название *rostrum*. Он формируется из пары верхних челюстей (хелицер), сильно измененных нижних челюстей, которые могут срастаться с нижней губой в

покрытый шипиками хоботок, предназначенный для прокалывания кожи хозяина и удержания самого паразита. От основания хоботка отходят членистые щупики различной формы. *Rostrum* лежит на переднем конце тела или на передне-нижней его стороне. Совокупность ротовых органов и прилегающих покровов ошибочно называют «головкой». Ротовой аппарат у иксодовых клещей виден с дорсальной стороны. Клещи раздельнополые, у них хорошо выражен половой диморфизм. У самцов дорсальный щиток покрывает всю спину. У личинок, нимф и самок плотный хитиновый щиток покрывает лишь переднюю часть спинки. Позади этого щитка тело покрыто мягким сильно растяжимым хитином. Края тела фестончатые. Обычно имеются глаза. Для длительной фиксации на теле хозяина-прокормителя у клещей имеются специальные коготки и присасывательные подушечки на конечностях.

Наиболее часто встречающимся представителем иксодовых клещей является ***Собачий клещ (Ixodes ricinus — I. ricinus).*** Он имеет овальное тело, на спинной стороне — щиток, который у самцов покрывает всю спинную сторону, а у самок — лишь переднюю часть. Самцы коричневые до 2,5 мм в длину. Голодная самка – коричневая, сытая — желто-красная, коричневая. Голодная самка до 4 мм в длину, сытая до 11 мм. Обитают в лесах, кустарниковых зарослях Европы.

Собачий клещ поддерживает очаги туляремии среди грызунов, может передавать возбудителя этого заболевания человеку, а также вирус клещевого энцефалита, риккетсии Ку-лихорадки, Лайм боррелиоза. Территория Республики Беларусь практически полностью является эндемичной по иксодовым клещевым боррелиозам. Число лиц, обращающихся за медицинской помощью с покусами клещей в Республике Беларусь составляет около 30 тыс. в год. Зараженность клещей I. ricinus возбудителем болезни Лайма составляет 17 %. В 2008 г. в стране было зарегистрировано 66 случаев клещевого энцефалита и 632 случая Лайм боррелиоза.

Таежный клещ (Ixodes persulcatus) внешне схож с собачьим клещом. Встречается в лесах Европы и Азии. Паразитирует на многих видах млекопитающих, птицах. Поддерживает в дикой природе среди животных (бурундук, еж, полевка и др.) циркуляцию вируса таежного энцефалита, риккетсии Ку-лихорадки, болезни Лайма. Вирус у клещей может передаваться трансовариально (от самок клеща потомству через яйца).

Клещи дермаценторы имеют глаза, спинной щиток украшен эмалевым рисунком. Встречаются в Европейской части России, Западной Сибири, Забайкалье. Личинки и нимфы клещей питаются только на мелких животных, а взрослые нападают на крупных животных и человека. Виды ***Dermacentor pictus, Dermacentor marginatus*** являются переносчиками возбудителя туляремии, бруцеллеза, а ***Dermacentor nuttalli*** — переносчик Омской геморрагической лихорадки.

Клещи рода Hyalomma – крупные иксодовые клещи (более 5 мм). Спинной щиток у них бурый или темно-коричневый, ходильные конечности длинные и толстые. Имеются глаза. Обитают в степной зоне и в горах субтропических районов Южной Европы. Передают человеку вирус крымской Конго-лихорадки.

Аргасовые клещи *(Argasidae)* в отличие от иксодовых не имеют дорсального щитка. Ротовой аппарат виден с вентральной стороны. Обычно не имеют глаз. Практически не выражен половой диморфизм. Аргасовые клещи являются облигатными эктопаразитами, питающимися кровью. У них отсутствуют приспособления для длительного удержания на теле хозяина. Время насыщения кровью составляет от 3 до 30 минут. Могут долго голодать. Места обитания — пещеры, норы, сараи, глинобитные постройки.

Поселковый клещ (Ornithodorus papilipes) — типичный представитель аргасовых клещей. Длина самки — 6–10 мм, самца — 3–7 мм. Тело окаймлено валиком, удлиненное, суженное кпереди, окраска — темно-серая. Структура мелкобугристая. Эти клещи способны длительно голодать — до 10 лет. Продолжительность жизни может достигать 25 лет.

Поселковый клещ является переносчиком и резервуаром возбудителя эндемичного клещевого возвратного тифа в природных и антропургических очагах. Путь передачи — специфическая инокуляция и трансовариально (в течение 1–2 поколений). Места обитания: Средняя Азия, Западный Китай, Индия, страны Ближнего Востока, южные штаты США, страны Южной Америки.

Краснотелковые клещи *(Trombiculidae)* имеют желтую, оранжевую или красную окраску, округлую форму, широко распространены во всем мире. Паразитический образ жизни ведут только личинки. Они являются временными эктопаразитами. В процессе своего развития личинки нуждаются в питании кровью и могут нападать на животных и человека. Падая с веток кустарника на жертву, они обычно ползут по ноге до паховой области, где начинают питаться (от 2 до 10 дней), растворяя слюной кожу и вызывая дерматиты. Это сопровождается сильным зудом, усиливающимся ночью. После кормления личинки падают на землю и продолжают свое развитие. Личинки ***краснотелкового клеща Trombicula acamushi*** могут передавать при кровососании риккетский лихорадки цуцугамуши, встречающейся в Приморье, Японии, Индии, Пакистане, Китае и других странах.

Чесоточные клещи *(Sarcoptidae)* являются внутрикожными паразитами многих видов млекопитающих и человека, возбудителями чесотки *(Scabies)*. ***Возбудитель чесотки человека (Sarcoptes scabiei)*** распространен повсеместно. Тело овальной формы, покрыто щетинками. Самка достигает в длину 0,4 мм, самец — 0,3 мм. Конечности резко укорочены, состоят из 6 члеников. Клещи прогрызают ходы в эпидермисе кожи (по 2–3 мм в день), в которых самка откладывает яйца (20 и более за жизнь). Раз-

витие идет путем неполного метаморфоза (яйцо — личинка — нимфа I — нимфа II — имаго) за 12–14 дней. В кожных фолликулах можно найти личинок и нимф. Питаются чесоточные зудни тканевой жидкостью и клетками эпидермиса. При продвижении в толще кожи клещ раздражает нервные окончания, что вызывает нестерпимый зуд. Взрослый клещ живет до 2 месяцев. Заражение людей чесоткой происходит *контактным путем* при общении с чесоточными больными в банях, через одежду, постельные принадлежности. На человека могут нападать также чесоточные клещи с собак, кошек, однако они не способны образовывать ходы в эпидермисе.

Лабораторная диагностика основывается на извлечении из характерных поражений кожи (полоски грязно-белого цвета) клещей и их микроскопии в капле 50 %-го раствора глицерина.

Профилактика чесотки строится на соблюдении правил личной гигиены, выявлении и лечении больных, санитарной обработке белья больного, санитарно-просветительской работе.

За 2008 г. в Беларуси было зарегистрировано более 8 тысяч случаев чесотки. При этом заболеваемость населения чесоткой в большинстве регионов республики в настоящее время снижается.

Железничные клещи *(Demodicidae)* — это мелкие клещи с червеобразным удлиненным телом. Спинной щиток покрывает только переднюю часть спины. Ноги короткие, лапки с 2-мя коготками. Живут в протоках сальных желез кожи и волосяных сумках млекопитающих и человека. Типична высокая плодовитость. ***Железница угревая (Demodex folliculorum)*** — мелкий внутрикожный паразит человека (самка — 0,38 мм, самец — 0,3 мм). ***Вызывает заболевание кожи — демодекоз.*** Заражение происходит контактным путем. Железница вызывает закупорку волосяного мешочка, снижение функции сальной железы. При присоединении вторичной инфекции на коже появляются гнойные прыщи, называемые угрями. ***Диагноз*** ставится при исследовании под микроскопом содержимого прыща в капле глицерина на предметном стекле и обнаружении паразита. ***Личная профилактика*** демодекоза основывается на соблюдении правил личной гигиены, лечении основных заболеваний, ослабляющих организм, а ***общественная*** — на выявлении и лечении больных, санитарно-просветительной работе.

Гамазовые клещи *(Gamasoidae)* имеют желтовато-коричневую окраску. Размеры тела колеблются от 0,2–0,5 до 1,5–2,5 мм в длину. Тело покрыто щетинками. Ротовой аппарат хорошо виден сверху. Развитие происходит путем неполного метаморфоза (яйцо — личинка — нимфа I — нимфа II — имаго). Самки откладывают яйца в норах животных и гнездах птиц, а также на самом хозяине-прокормителе (крысы, мыши, куры, голуби, ласточки, стрижи). Продолжительность жизни самок — 5–12 месяцев, самцов — короче. У гамазовых клещей встречается живорождение и партеногенез.

Гамазовые клещи ***(Bdellonyssus bacoti*** — крысиный клещ и ***Dermanyssus gallinae*** — куриный клещ) могут нападать на человека и передавать возбу-

дителей заболеваний: крысиного сыпного тифа, Ку-лихорадки, осповидного риккетсиоза, энцефалита Сан-Луи и др.

Тироглифные клещи ***(Tyroglyphidae)*** — безглазые, безтрахейные клещи мелких размеров (0,4–0,7 мм). Челюсти клешневидные, нижнечелюсные щупики трехчленные. Головагрудь отделена насечкой от брюшка. Покровы тела гладкие, прозрачные или светлокоричневые.

Они широко распространены в природе и в населенных пунктах, питаются органическими веществами. Поражают продовольственные запасы (муку, крупу, зерно, сыр и др.), подвергают их порче, загрязняя экскрементами. Пища, зараженная тироглифовыми клещами, может вызвать катаральные явления в желудочно-кишечном тракте у человека, а иногда и явления аллергического характера. Тироглифовые клещи могут вызывать зерновую чесотку, а также акаридоз дыхательной системы. При акаридозе клещи выявляются в мокроте больных.

Представителями этого семейства являются мучной (***Tyroglyphus farinae***) и сырный (***Tyroglyphus siro***) клещи.

Клещи семейства **Pyroglyphidae**, обитающие в пыли жилых помещений, могут вызывать аллергические реакции у некоторых людей, обострение заболеваний у больных астмой, конъюнктивитом, дерматитом. В частности, широко распространенный ***Dermatophagoides pteronyssinus***, живущий в матрацах, подушках и питающийся продуктами шелушения эпидермиса человека, является наиболее частой причиной таких проявлений.

19.4 Насекомые как эктопаразиты, возбудители и переносчики возбудителей заболеваний человека (тараканы, клопы, вши, блохи, двукрылые)

Медицинское значение насекомых обусловлено: 1) болевыми ощущениями при укусах; 2) местными аллергическими реакциями, развивающимися после укусов; 3) возникновением в местах повреждения кожи вторичных бактериальных инфекций; 4) ролью насекомых как переносчиков возбудителей различных, особенно, трансмиссивных болезней. Класс насекомых включает 34 отряда. Важное медицинское значение имеют тараканы, клопы, вши, блохи, двукрылые.

Отряд таракановые ***(Blattoidea)*** это древнейшие насекомые, известные с каменноугольного периода. Известно свыше 3,5 тыс. видов. Развитие с неполным метаморфозом. Некоторые представители этого отряда являются синантропными (обитают в жилище или около жилища человека), являются домовыми паразитами, портят продукты питания, чем наносят экономический ущерб человеку. В жилище человека встречаются: ***черный (Blatta orientalis), рыжий (Blatta germanica), египетский (Polyphaga saussurei)*** и ***американский (Periplaneta americana) тараканы.*** Они ведут ночной образ жизни, являются механическими переносчиками возбудителей

различных инфекций и инвазий. Тараканы могут инфицировать продукты питания, перенося на лапках или выделяя с экскрементами возбудителей дифтерии, брюшного тифа, холеры, цисты простейших, яйца гельминтов. Бактерии брюшного тифа, дизентерии выживают в кишечнике таракана в течение 2–4 дней. В борьбе с тараканами применяют различные ядохимикаты. Пищевые продукты необходимо хранить в недоступном для тараканов месте.

Отряд клопы *(Hemiptera)*. Известно около 40 тыс. видов. Распространены повсеместно. Большинство видов — наземные насекомые, питаются растительной и животной пищей, клопы-паразиты питаются кровью животных и человека. Медицинское значение имеют представители 2-х семейств: *Cimicidae* (клопы-паразиты) и *Reduviidae* (хищные или поцелуйные клопы).

Постельный клоп (Cimex lectularius) широко распространен в мире, является временным эктопаразитом человека и животных. Тело постельного клопа продолговато-овальной или округлой формы, сплющено в спинно-брюшном направлении, красновато-бурого цвета, размером 4,8–8,4 мм у самок и 4,9–6,4 мм у самцов. Развитие с неполным метаморфозом (яйцо, несколько стадий личинок, имаго). Клоп постельный питается кровью в течение всего жизненного цикла. Роль постельного клопа в переносе возбудителей заболеваний человека не доказана. В тропических странах в жилище человека постоянно обитает ***Cimex. rotundatus***, имеющий более темную окраску тела, меньшие размеры головы, узкую переднеспинку. На человека могут также нападать клопы голубей, ласточек, летучих мышей.

Все клопы семейства ***Reduviidae*** — хищники, питаются другими насекомыми, но могут нападать на мелких грызунов, других животных и питаться их кровью. Распространены в основном в Южной и Центральной Америке. Это крупные насекомые (до 15–34 мм длинной), часто пестрой окраски, с удлиненной головой и длинными тонкими усиками, крылья хорошо развиты, способны летать. Важное медицинское значение имеют клопы видов ***Triatoma infenstans и Panstrongylus megistus***, как специфические переносчики возбудителя американского трипаносомоза. Являются кровососущими на всех стадиях развития. Укусы их безболезненны. Места укусов локализуются чаще всего вблизи губ, за что и получили название «поцелуйные». Поселяясь в норах лесных крыс, броненосцев, муравьедов, оппосума и других животных, клопы заражаются от них *Trypanosoma cruzi* и через 5–15 дней начинают выделять возбудителя с фекалиями. При нападении ночью на человека клоп, насосавшись крови, поворачивается на 180° и тут же испражняется на укушенное место. Происходит специфическая контаминация.

В борьбе с клопами применяют следующие меры: систематический ремонт помещений (заделка трещин, оштукатуривание стен); осмотр кроматей и матрацев на наличие насекомых и мест их выплода; использование ядохимикатов для их истребления.

Отряд вши *(Anoplura)* — бескрылые, кровососущие, постоянные эктопаразиты человека и животных, имеющие важное эпидемиологическое

значение. На людях могут паразитировать 3 вида: ***Pediculus humanus capitis (головная вошь), Pediculus humanus humanus (платяная вошь) и Phtirus pubis (лобковая вошь).*** Тело вшей в длину 0,5–6,5 мм, уплощено в спинно-брюшном направлении, состоит из 3-х отделов: головы, груди и брюшка. На голове имеются 2 пигментированных простых глазка. Ротовой аппарат колюще-сосущий. На лапках развиты коготки для фиксации на теле хозяина. Крылья редуцированы. Вши раздельнополые животные. Самка после спаривания откладывает 6–14 яиц (гнид) в сутки. За всю жизнь (1,5 месяца) самки откладывают от 140 до 150 яиц. Развитие с неполным метаморфозом: яйцо (гнида) — 3 нимфальные стадии — имаго. Весь метаморфоз вши завершается за 25–30 дней. Вши питаются кровью на всех стадиях развития (2–3 раза в сутки по 3–10 минут), голодание не более 10 дней. При питании вши вводят в ранку слюну, что вызывает зуд, пигментацию кожи. Паразитирование головной или платяной вшей на человеке получило название педикулеза, осложнением которого может быть болезнь бродяг — колтун. Паразитирование на человеке лобковой вши называется фтириозом. Головная и платяная вши могут переносить возбудителя сыпного тифа *(Rickettsia provaczeka)* и вшивого возвратного тифа *(Borrelia recurentis)*. Роль лобковой вши в переносе возбудителя инфекционных заболеваний не доказана. Борьба со вшами проводится на основе тщательного соблюдения правил личной гигиены, термической и химической обработки белья, санитарно-просветительной работы, выявления и лечения больных педикулезом и фтириозом.

Отряд блохи *(Aphaniptera)* — бескрылые, кровососущие эктопаразиты млекопитающих, птиц и человека. Тело сплющено с боков. Ротовые органы колюще-сосущего типа. Крыльев нет, 3-я пара ног прыгающая. Развитие с полным метаморфозом. Самка откладывает до 450 яиц в трещины пола, норы грызунов, из которых развиваются червеобразные личинки, питающиеся разлагающимися органическими веществами. Личинка проходит несколько линек, затем окукливается и превращается в имаго. В зависимости от температуры среды развитие идет от 20 дней до 1 года. Блохи живут от 2 до 5 лет. В эпидемиологическом отношении наиболее важны ***человеческая блоха (Pulex irritans), блохи грызунов — Xenopsilla cheopis, Ceratophyllus fasciatus.*** Блохи грызунов являются специфическим переносчиком возбудителя чумы. При отсутствии естественных хозяев блохи грызунов могут нападать на человека и при укусе путем специфической инокуляции передавать возбудителя чумы. Кроме того, доказана передача блохами возбудителей туляремии, эпидемического крысиного тифа, бруцеллеза. Блохи могут быть промежуточным хозяином в цикле развития крысиного карликового цепня. Борьба с блохами направлена на содержание жилых помещений и хозяйственных построек в чистоте. Необходимо осуществлять систематический ремонт помещений с заделкой щелей в полах и стенах. Для ис-

тебления блох используют инсектициды и различные средства борьбы с грызунами. Для индивидуальной защиты применяют репелленты.

Отряд двукрылые *(Diptera)* является наиболее многочисленным отрядом насекомых (свыше 80 тыс. видов). Для двукрылых характерно наличие только одной пары крыльев (передних), задние крылья редуцированы и представлены жужжальцами — булавовидными придатками, выполняющими роль гигроскопического аппарата при полете. Развитие осуществляется с полным метаморфозом. У большинства видов самка должна питаться кровью, которая необходима для созревания в яичниках яиц. Самцы обычно питаются нектаром растений, исключение составляют только самцы мух це-це и осенней жигалки, которые питаются кровью. В зависимости от строения антенн (усиков) двукрылых делят на 2 подотряда: Длинноусые и Короткоусые.

Подотряд Длинноусые *(Nematocera)* включает в себя семейства: Комары, Москиты, Мокрецы и Мошки.

Семейство Комары *(Culicidae)* включает около 2,5 тыс. видов. Комары отличаются наличием длинного тонкого хоботка. Ротовой аппарат самки колюще-сосущего типа, у самца сосущий ротовой аппарат. Самцы комаров питаются нектаром растений. Самки питаются кровью животных и человека, которая необходима для созревания яиц. Иногда самки, как и комары, могут питаться нектаром. В семействе *Culicidae* выделяют 3 важнейших рода, распространенных повсеместно: ***Anopheles, Culex*** и ***Aedes***. Представители этих родов имеют отличия в строении на всех стадиях развития и имеют разное медицинское значение.

Комары рода *Anopheles* откладывают яйца вразброс на поверхности воды. Каждое яйцо окаймлено вогнутым пояском и снабжено плавательными камерами. Яйца *Culex* не имеют пояска и камер, снабжены крышечкой и откладываются на поверхность воды кучками. Яйца *Aedes* не имеют каких-либо придатков, откладываются поодиночке на сырую землю у пересыхающих водоемов, реже на поверхность воды.

Личинки *Anopheles* имеют 1 пару дыхательных отверстий на предпоследнем членике и располагаются в воде горизонтально. Личинки *Culex* и *Aedes* имеют дыхательный сифон в виде трубки на предпоследнем членике и располагаются в воде под углом.

У куколок *Anopheles* дыхательные трубки конической формы, а у *Culex* — цилиндрической.

На стадии имаго у комаров имеются различия в строении придатков головы, окраске крыльев и посадке. У самок *Anopheles* нижнечелюстные щупики по длине примерно равны хоботку, а у *Culex* — в несколько раз короче хоботка. У самцов *Anopheles* нижнечелюстные щупики по длине равны хоботку и имеют булавовидные утолщения на конце. У самцов Culex нижнечелюстные щупики длиннее хоботка, а булавовидные утолщения отсутствуют. У комаров рода *Anopheles* в средней части крыла есть темные пятна, которых нет у комаров рода *Culex*. При посадке Anopheles

держит брюшко приподнятым под углом к поверхности, а *Culex* — параллельно поверхности.

Комары рода *Anopheles* являются специфическими переносчиками возбудителей малярии, лимфатических филяриозов *(Wuchereria bancrofti, Brugia malayi)*, лихорадки о-ньонг-ньонг.

Комары рода *Culex* выступают в роли специфического переносчика вирусов японского энцефалита, энцефалита Западного Нила, а также возбудителей вухерериоза и бругиоза.

Комары рода *Aedes* поддерживают циркуляцию в природных очагах вирусов желтой лихорадки, лихорадки Денге, лихорадки о-ньонг-ньонг, возбудителей филяриозов (бругиоза, вухерериоза).

В борьбе с комарами применяют следующие меры: засыпку карьеров и каналов со стоячей водой — мест выплода комаров; обработку инсектицидами мест выплода и участков территорий, где имеются взрослые комары; биологические методы в сочетании с гидромелиоративными. Так, в Закавказье удалось снизить численность комаров за счет мелиорации и разведения рыб гамбузий, питающихся преимущественно личинками двукрылых насекомых. Для индивидуальной защиты человека от укусов комаров используют репелленты и защитные сетки.

Семейство Москиты *(Phlebotomidae)* представлено мелкими (1,2–3,7 мм) кровососущими двукрылыми насекомыми с желтоватой, коричневатой или серой окраской тела. Их туловище имеет хорошо развитую выпуклую грудь. Усики, тело и крылья москитов густо покрыты волосками. Это сумеречные насекомые, их лет отмечается в первые часы после захода солнца. Москиты летят невысоко над землей с частыми посадками. При скорости ветра 2 м/с лет прекращается. Москиты распространены в поясе между 50° с.ш. и 40° ю.ш. Встречаются в Узбекестане, Туркмении, Киргизии, Казахстане, Крыму, на Кавказе, юге Украины и Молдавии. Москиты обитают как в населенных пунктах (помещение для скота, птиц, различные сооружения, где имеются условия для развития членистоногих), так и в природных биотопах (норы грызунов, гнезда птиц, пещеры, дупла деревьев и т. д.). Укусы москитов болезненны, вызывают зуд с местной воспалительной реакцией. Москиты являются специфическими переносчиками возбудителей лейшманиозов, лихорадки паппатачи и бартонеллеза. В борьбе с москитами применяют инсектициды, для индивидуальной защиты — репелленты и сетки.

Мокрецы *(Ceratopogonidae)* — мелкие (1–2,5 мм), темного цвета насекомые, небольшая часть из которых относятся к эктопаразитам птиц, млекопитающих и человека. Верхняя поверхность груди этих насекомых выпуклая. У самцов усики густо покрыты длинными волосками, у самок волоски на усиках более короткие и редкие. Мокрецы распространены на всех материках, кроме Арктической зоны. Наиболее многочисленны они в лесной зоне, где составляют основную часть гнуса. Местами выплода для

большинства видов служат различные водоемы у береговой линии, на мелководьях. Мокрецы нападают на человека вблизи мест выплода при тихой погоде, так как при ветре свыше 2 м/с активность их прекращается. При укусах на открытых участках кожи развивается воспалительная реакция с сильным зудом, снижается трудоспособность человека. В тропической Африке и Америке мокрецы могут быть переносчиками филярий *(Acanthocheilonema perstans, Mansonella ozzardi)*. У мокрецов в Китае обнаружен вирус японского энцефалита, в России — вирус лимфоцитарного хориоменингита и бактерии туляремии. Для борьбы с мокрецами наиболее эффективны средства индивидуальной защиты.

Мошки *(Simuliidae)* — мелкие насекомые (2–5 мм), напоминающие по внешнему виду мух. От других семейств длинноусых двукрылых отличаются наличием сравнительно коротких усиков. Голова у мошек крупная, глаза сложные фасеточные. Ротовой аппарат самки колюще-сосущего типа. Кровью питаются только самки. Самцы питаются растительными соками, челюсти их в значительной степени редуцированы. Следует отметить, что только часть видов мошек являются кровососущими. Грудь у мошек большая, лапки короткие, толстые, крылья прозрачные, без пятен. Самки откладывают яйца, чаще всего, кучками на различные предметы у воды, чаще рек, ручьев. Личинки мошек могут обитать только в проточной воде с быстрым течением. Активны мошки днем. Во время нападения на человека или животных ведут себя крайне назойливо (ползают по телу, заползают в уши, в нос, под одежду). В связи с наличием в слюне мошек токсических веществ, при их массовом нападении у людей могут наблюдаться симптомы общего отравления (слабость, повышение температуры, головные боли). Мошки могут передавать человеку возбудителя онхоцеркоза, редко — возбудителей туляремии, сибирской язвы.

Для борьбы с мошками применяется механическая очистка зон быстрого течения рек и ручьев, а также инсектициды. Для индивидуальной защиты от мошек используют репелленты, защитные маски.

Подотряд Короткоусые *(Brachycera)* включает в себя семейства: Слепни, Настоящие мухи, Серые мясные мухи, Оводы (желудочные, подкожные, полостные) и др.

Слепни *(Tabanidae)* — крупные кровососущие мухи (6–30 мм), нередко неправильно называемые оводами. Широко распространены на Земле. Голова крупная, на ней расположены ярко окрашенные большие глаза. Крылья хорошо развиты. Значение слепней определяется экстопаразитизмом на млекопитающих и на человеке. Они могут нападать на человека в тайге, по берегам водоемов в лесной, степной и других природных зонах. Охотно слепни садятся на влажную поверхность тела человека при купании. Для насыщения слепни должны выпить 100–200 мг крови. Поэтому при укусе наносится довольно большая ранка, в которую поступает слюна с выраженным токсическим действием. Это вызывает немедленную за-

щитную реакцию хозяина-прокормителя, и паразит перелетает на другого хозяина (феномен «прерванного кормления»). Слепни являются переносчиками возбудителей туляремии, сибирской язвы, а в ряде стран Африки — возбудителя лоаоза (*Loa loa*). Борьба со слепнями затруднена, так как их личинки развиваются в почве, иле, на дне водоемов.

Настоящие мухи ***(Muscidae)*** — крупные короткоусые насекомые, размеры тела которых колеблются от 6–8 до 18 мм. Развитие происходит с полным превращением. Местом выплода мух служат пищевые отбросы, гниющие фрукты, овощи, навоз животных. Типичным представителем настоящих мух является **комнатная муха** ***(Musca domestica)*****, базарная муха** ***(Musca sorbens)*****, домовая муха** ***(Muscina stabulans)*****, муха жигалка** ***(Stomoxys calcitrans)*****, мухи це-це** ***(Glossina palpalis, Glossina morsitans)*****.** Настоящие мухи выступают в роли неспецифических, механических переносчиков возбудителей желудочно-кишечных инфекций (дизентерии, брюшного тифа, холеры), яиц гельминтов и цист простейших, туберкулеза, проказы, дифтерии и др. Муха жигалка, мухи це-це являются кровососущими (самка и самец). Первый вид может участвовать в распространении зоонозных инфекций (туляремии, чумы, сибирской язвы, бруцелеза). Мухи це-це выступают в роли специфических переносчиков возбудителей африканского трипаносомоза.

Основными мерами борьбы с мухами является санитарное благоустройство населенных пунктов и применение ядохимикатов. Для индивидуальной защиты применяют защитные сетки.

Серые мясные мухи ***(Sarcophagidae)*** представлены **серой мясной мухой** ***(Sarcophaga carnaria)***, **вольфартовой мухой** ***(Wolfahrtia magnifica)*** и другими видами. Это крупные (9–24 мм), живородящие насекомые, имеющие на теле характерные полоски, шашечный рисунок, темные пятна. Распространены повсеместно. Развитие серой мясной мухи происходит на трупах животных, реже — в экскрементах человека. Взрослые особи серых мясных мух могут быть переносчиками возбудителей желудочно-кишечных инфекций.

Вольфартовы мухи на стадии имаго питаются соком растений, нектаром. Самки откладывают одновременно до 100 живых личинок на кожу или слизистые оболочки тела животных или человека. Нередки случаи откладки личинок в глаза, нос, уши и на раны спящего человека. Личинки вольфартовой мухи развиваются в ранах и полостях тела животных и человека, чем вызывают тяжелые повреждения тканей и органов (тканевые миазы).

Оводы. К оводам относят мух, личинки которых развиваются в органах и тканях животных, редко человека (являются облигатными паразитами). Большая часть их жизненного цикла проходит в стадии личинки, а взрослые мухи живут несколько дней и не питаются. В зависимости от места паразитирования личинок выделяют 3 **семейства оводов: Желудочные** ***(Gasterophilidae)*****, Подкожные** ***(Hypodermatidae)*****, Полостные** ***(Oestridae)***. Самки желудочных оводов откладывают яйца на шерсть лошадей, откуда

животное переносит их языком в рот, и затем они поступают в желудок и кишечник. Через 12 месяцев личинки выходят с фекалиями, попадают в почву, окукливаются. Заболевание человека возможно после контакта с лошадьми. Личинки внедряются в кожу, мигрируют, вызывая сильный зуд. Заболевание получило название «ползучая болезнь». Лечение хирургическое.

Подкожные оводы откладывают яйца в кожу крупного рогатого скота, оленей, где вокруг развившихся личинок образуются желваки. У человека рапазитирование личинок этих оводов отмечается крайне редко, приводят к образованию «фурункулов» на волосистой части головы, на плечах. Лечение хирургическое.

Полостные оводы являются живородящими мухами. Самки на лету выбрызгивают личинок в носовые полости овец, коз. Человек может заразится на пастбище, личинки могут попасть в коньюктиву, в ноздри. Глазные миазы могут быть наружными (паразитирование личинки под коньюктивой, в слезном мешке) и внутренними (в глазном яблоке). Лечение хирургическое.

Профилактика миазов, вызываемых оводами, основывается на применении репеллентов при контакте со скотом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бекиш, О.-Я. Л.* Медицинская биология: учеб. пособ. для студентов мед. вузов / О.-Я. Л. Бекиш. — Минск: Ураджай, 2000. — 520 с.

2. *Бекиш, О.-Я. Л.* Основы медицинской паразитологии: учеб. / О.-Я. Л. Бекиш, В. Я. Бекиш — Минск: Университетское, 2001. — 224 с.

3. *Беклемишев, Н. Д.* Иммунопатология и иммунорегуляция (при инфекциях, инвазиях и аллергиях). — М.: Медицина, 1986. — 256 с.

4. Биология: учеб. для мед. спец. вузов: в 2 кн. / В. Н. Ярыгин [и др.]; под ред. В. Н. Ярыгина. — 3-е изд. — М.: Высш. шк., 2000. — Кн. 1. — С. 26–33, 48–52.

5. *Бочков, Н. И.* Клиническая генетика / Н. И. Бочков. — М., 2001.

6. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозные и заразные кожные заболевания в Республике Беларусь: информ.-анал. бюл. за 2008 год / ГУ «Респ. центр гигиены, эпидемиол. и обществ. здоровья» М-ва здравоохр. Респ. Беларусь; сост.: А. Л. Веденьков [и др.]. — Минск, 2009. — 36 с.

7. Генетика человека (в 3-х томах) / Ф. Фогель [и др.]. М. 1989.

8. *Заяц, Р. Г.* Основы общей и медицинской генетики / Р. Г. Заяц, И. В. Рачковская. — Мн.: Выш. шк., 2003. — 225 с.

9. *Иванова, Т. Н.* Малярия в условиях мегаполиса Москвы / Т.Н. Иванова // Мед. паразитол. и паразитар. бол. — 2006. — № 4. — С. 16–20.

10. *Лукшина, Р. Г.* Паразитарные болезни человека / Р. Г. Лукшина, И. М. Локтева, Т. Н. Павликовская; под ред. Р. Г. Лукшиной. — Харьков: Изд. Дом «ИНЖЭК», 2005. — 472 с.

11. Медицинская биология и общая генетика: тесты / В. Э. Бутвиловский [и др.]. — Минск: БГМУ, 2006. — 228 с.

12. *Найт, Р.* Паразитарные болезни / Р. Найт. — М.: Медицина, 1985. — 416 с.

13. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): рук. для врачей / В. П. Сергиев [и др.]; под общ. ред. В. П. Сергиева, Ю. В. Лобзина, С. С. Козлова. — СПб: Фолиант, 2006. — 592 с.

14. Паразитология человека; под ред. Г. С. Первомайского, В. Я. Подоляна. — М.: Медицина, 1974. — 575 с.

15. *Слюсарев, А. А.* Биология / А. А. Слюсарев, С. В. Жукова. — Киев: Вища школа, 1987. — 415 с.

16. *Postlethwait, J. H.* The nature of life. — 2nd ed. / J. H. Postlethwait, J. L. Hopson. — 1992. — 574 p.



Учебное издание

Гаврилова Лариса Петровна
Потенко Владимир Владимирович
Бутенкова Елена Михайловна

**МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ
И ОБЩАЯ ГЕНЕТИКА**

**Учебое пособие
для студентов 1 курса, обучающихся по специальностям
«Лечебное дело» и «Медико-диагностическое дело»**

Редактор *О. В. Кухарева*
Компьютерная верстка *С. Н. Козлович*

Подписано в печать 20.02.2012.
Формат $60 \times 84^{1}/_{16}$. Бумага офсетная 80 г/м^2. Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 12,32. Уч.-изд. л. 13,47. Тираж 500 экз. Заказ № 60.

Издатель и полиграфическое исполнение
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
ЛИ № 02330/0549419 от 08.04.2009.
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.